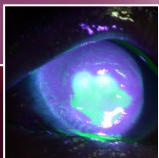
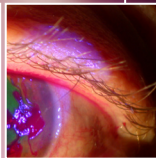
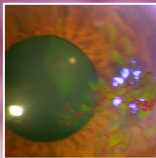
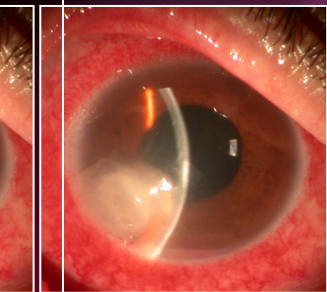
ANTIBIOTERAPIA OCULAR

SUPERFÍCIE OCULAR EXTERNA

Guia Prático

2.ª Edição

Luís Figueira
Luís Torrão
A. Santos Dinis
Jorge Palmares

Antibioterapia na Superfície Ocular

GUIA PRÁTICO

2.ª Edição

Antibioterapia na Superfície Ocular

GUIA PRÁTICO

2.ª Edição

AUTORES

Luís Figueira
Assistente Hospitalar de Oftamologia
Assistente Convidado de Farmacologia e Terapêutica da F.M.U.P.

Luís Torrão
Assistente Hospitalar de Oftalmologia

António Santos Dinis
Assistente Graduado de Oftalmologia
Consultor dos Serviços Farmacêuticos do H. S. João

Jorge Palmares
Chefe de Serviço do H.S. João
Consulta de Imunopatologia e Córnea"

Os Autores agradecem ao Dr. Jorge Breda, Presidente da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia no biénio 2007-08, o incentivo, à Medesign o profissionalismo e entusiasmo na elaboração deste Guia Prático e aos laboratórios Alcon® o apoio na sua publicação.

Prefácio à primeira edição

O mundo está a ficar cada vez mais pequeno, costumamos dizer nestes dias de globalização. Que sentido faz publicar um livro sobre antibioterapia em Oftalmologia hoje em dia quando toda a informação sobre este e outros assuntos está disponível?

Neste manual, os Autores mostram que é de facto impossível escrever sobre antibioterapia em Oftalmologia se não houver um forte cunho pessoal, sem transmitir a experiência que advém do contacto com os doentes.

O Dr. Jorge Palmares, responsável pela consulta de Imunopatologia Ocular e Córnea, o Dr. Santos Dinis, Oftalmologista e ex-docente de Farmacologia da F.M.U.P., com o apoio do Dr. Luís Torrão, responsável pela Secção de Contactologia, e o Dr. Luís Figueira, interno complementar e docente de Farmacologia da F.M.U.P, partilharam conhecimentos de índole clínica com o conhecimento profundo de farmacologia. Num ambiente de grande frescura intelectual, onde se cruzam duas gerações, cada ideia é exposta através de pontos de vista diferentes e, na correspondência entre essas diferentes perspectivas, descobre-se a continuidade de pensamento que faz deste manual não apenas um testemunho de uma experiência enriquecedora, mas também um contributo inestimável para a correcta utilização dos antibióticos em Oftalmologia.

Este pode parecer apenas mais um livro sobre antibióticos. Não o é certamente para quem, como eu, está convencido que a actualização em matéria como esta é difícil e complexa, mas absolutamente necessária.

Inteligente e de uma soberba desenvoltura de exposição, este é um manual que ninguém deixará de usar no dia-a-dia.

O Serviço de Oftalmologia do Hospital S. João / Faculdade de Medicina do Porto, honrado e orgulhoso por poder contar com colaboradores de tão elevado gabarito e sempre empenhado em criar as melhores condições de trabalho para os seus profissionais, cumprimenta e felicita os Autores.

F. Falcão-Reis

Professor Catedrático de Oftalmologia da
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Director de Serviço de Oftalmologia do Hospital S. João

Prefácio da segunda edição

Se o leitor é bom, fará provavelmente o que se diz dos bons leitores: não lê prefácios e vai directamente à obra. E fará bem no caso deste guia prático de Antibioterapia na Superfície Ocular. Porém, os prefácios são postos à entrada dos livros e o leitor poderá, por esse motivo fortuito, cruzar-se com um deles antes de entrar na leitura do que interessa e está lá dentro. Como o prefaciador tem de fazer o contrário, conhecer a obra primeiro e escrever o prefácio depois, fica em condições de retribuir, o que é uma obrigação, o tempo perdido pelo simpático leitor de prefácios, com alguma recomendação útil sobre o que já sabe: caro leitor, leia este guia como quem faz a sua parte num trabalho de colaboração, neste caso entre os escritores e o leitor, ou de outra maneira, entre colegas médicos. Luís Figueira, Luís Torrão, António Santos Dinis e Jorge Palmares escreveram de médico para médico e da forma como os médicos pensam: que fazer para tratar e prevenir as doenças infecciosas da superfície ocular com os medicamentos antimicrobianos que há? As preocupações dos autores com o tema foram moldadas pelas necessidades do trabalho clínico a que dedicam a maior parte dos seus dias. O seu estilo foi determinado, evidentemente, pelas qualidades pessoais de cada um, mas também pela cultura de estudo, método, rigor e respeito pelos fundamentos científicos a que souberam dar valor quando a encontraram: umas vezes, na sua actividade universitária em ciências fundamentais como a farmacologia ou a imunologia; outras vezes, no contacto com a riquíssima tradição de movimento de ideias e pessoas entre a ciência experimental e o ofício clínico, que é património vivo do Serviço de Oftalmologia do Hospital de S. João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, onde trabalham,

mas sobretudo do fascinante mundo da oftalmologia. Onde melhor se podia citar a convicção de que o esforço para perceber o que existe esclarece o que se faz: "mehr Licht [mais Luz]", Goethe?

Daniel Moura

Professor Catedrático de Farmacologia da
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Preâmbulo

Os Oftalmologistas não dispõem de guidelines padrão para a terapia ocular tópica em termos de susceptibilidade e resistência antibiótica. O nosso esforço deverá estar focado na erradicação bacteriana da superfície conjuntivo-palpebral para reduzir a incidência da inflamação intraocular. A profilaxia antimicrobiana é esssencial na cirurgia ocular, e a escolha do melhor antibiótico é por vezes difícil. Felizmente temos à nossa disposição uma nova geração de fármacos que maximizam a potência, a penetração e a segurança, atributos fundamentais de qualquer antimicrobiano. Mais do que nunca é fundamental que os médicos tenham a mais completa informação para tomar a correcta decisão terapêutica.

As infecções bacterianas superficiais são causadas, na sua maioria, por bactérias Gram positivas oriundas da flora autóctone da pele palpebral e da conjuntiva, e em menor grau por bactérias Gram negativas. Algum empirismo na selecção do antibacteriano é devido à relativa benignidade destas infecções e às elevadas concentrações que se podem atingir com os antibacterianos tópicos. Nas situações mais graves, como a queratite e a úlcera corneana, a terapêutica empírica é necessária como intervenção rápida, mas obriga ao estudo cultural para diagnóstico etiológico, visando a optimização da terapêutica empírica. Não surpreende que, na avaliação retrospectiva, as antibioterapias empíricas necessitem frequentemente de ajustes. Por outro lado, o consumo de antibióticos é reconhecido como a principal causa de multi-resistências microbianas emergentes, sendo necessária uma boa *compliance*, limitar o uso antibióticos de largo-espectro e reduzir a duração da antibioterapia ao essencial.

Este Guia apresenta os princípios gerais da antibioterapia na superfície ocular, com a melhor selecção de antimicrobianos de acordo com o tecido-alvo ocular, o grupo farmacoterapêutico e o princípio activo, para tratamento dos agentes etiopatogénicos mais frequentes em infecções oculares.

Os fármacos etiotrópicos, ou antimicrobianos, utilizados em Oftalmologia podem, de uma forma geral, ser administrados por via sistémica ou por via tópica. Neste Guia estão destacados os fármacos administrados por via tópica, fazendo-se referência oportuna aos antimicrobianos sistémicos adjuvantes que integrem determinado esquema terapêutico e às associações racionais de fármacos de acordo com o espectro microbiológico mais provável, minimizando simultaneamente o aparecimento de resistências ao antibiótico.

Os Autores

Índice

I

Princípios Gerais da Antibioterapia Ocular

Introdução

Os fármacos etiotrópicos, ou antimicrobianos, utilizados em Oftalmologia podem, de uma forma geral, ser administrados por via sistémica ou por via tópica. Outras formas de administração, como a injecção subconjuntival, a injecção retrobulbar ou os sistemas oculares de libertação prolongada (ex.: corticóides), são recursos disponíveis quando se pretendem níveis intra-oculares superiores aos obtidos pela via tópica.[1]

Por via sistémica, a passagem dos fármacos para os tecidos oculares é dificultada por diversas barreiras biológicas, sendo necessário o recurso a doses mais elevadas, com maior risco de efeitos adversos oculares e sistémicos.[2] Regra geral, na patologia da superfície ocular, a obtenção de concentrações intra-oculares elevadas não constitui preocupação premente, tendo em vista a localização exterior ao globo da infecção. No entanto, no que toca ao tratamento de queratites transmurais e à profilaxia da infecção pós-operatória, a penetração intra-ocular dos fármacos assume já contornos prementes.

Neste guia serão colocados em destaque os fármacos administrados por via tópica, fazendo-se referência oportuna aos antimicrobianos sistémicos adjuvantes que integrem determinado esquema terapêutico, sempre que tal se verifique.

Farmacodinamia e mecanismos de acção etiotrópica

Define-se a concentração inibitória mínima – CIM90 ("MIC90") como a concentração mínima do fármaco capaz de suprimir em 90% o crescimento de determinada população bacteriana. Neste caso, os antibacterianos dizem-se **bacteriostáticos** (inibem a multiplicação bacteriana não ocasionando contudo a morte do microrganismo com as concentrações atingidas na clínica). Tal efeito é típico de fármacos que inibem a síntese proteica, de que são exemplos o cloranfenicol, a eritromicina e as tetraciclinas.[1]

Uma outra grandeza habitualmente definida é a concentração bactericida mínima – CBM90 ("MBC90"), traduzindo esta a concentração mínima de fármaco capaz de causar a morte de 90% das células bacterianas. Tais antibióticos dizem-se **bactericidas** (em concentrações atingíveis *in vivo,* e são exemplos as penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e quinolonas).[1]

Estes parâmetros variam para cada antibacteriano e para cada estirpe bacteriana.

Quanto se pretende uma actuação na superfície ocular, as concentrações locais obtidas com a administração tópica de antimicrobianos são muito elevadas comparativamente às sistémicas, permitindo que bactérias aparentemente resistentes no antibiograma (que utiliza concentrações terapêuticas sistémicas na determinação da CIM e CBM) possam na realidade ser sensíveis a estas concentrações tópicas.[3]

Os fármacos etiotrópicos actuam nas células bacterianas por uma multiplicidade de mecanismos, dos quais se destacam:[1]

1. Inibição da síntese da parede celular (beta-lactâmicos, vancomicina, bacitracina, isoniazida, equinocandinas);
2. Alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática (polimixinas, anfotericina B, azoles, biguanidas);

3. Inibição da síntese proteica (aminoglicosídeos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, clindamicina);
4. Inibição da síntese de ácidos nucleicos (quinolonas, rifampicina, aciclovir);
5. Antimetabolitos (sulfonamidas, trimetoprim);
6. Acção mutagénica e oxidante (metronidazole, iodopovidona, biguanidas).

Em algumas formulações, os antibacterianos encontram-se associados a corticosteróides. A sua utilização conjunta restringe-se a situações particulares em que a acção anti-inflamatória seja de interesse primordial, devendo em todos os casos haver vigilância para confirmação de uma evolução clínica favorável.[4]
Como regra geral, a aplicação de corticóides tópicos pressupõe sempre a existência de cobertura antimicrobiana eficaz, sendo a sua instituição precoce de importância cabal em certas patologias (ex. queratite herpética estromal). Existem também disponíveis associações de antibacterianos e anti-inflamatórios não-esteróides (ex.: gentamicina + indometacina), utilizadas frequentemente na profilaxia da inflamação/ infecção pós-operatória.[3]
O recurso a anti-sépticos (ex.: iodopovidona tópica, cloro-hexidina tópica) em patologia ocular está hoje essencialmente confinado à profilaxia perioperatória de infecções, tendo sido advogada a sua utilização no tratamento da conjuntivite bacteriana autolimitada,[5] da canaliculite[6] e da queratite por *Acanthamoeba*.[7]
A garantia de esterilidade é uma exigência inabalável em todas as formulações para uso ocular, devendo ser assegurada pela indústria farmacêutica e o seu cumprimento avaliado pelas entidades reguladoras (em Portugal pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde).[2] Para reduzir a probabilidade de contaminação após a abertura (particularmente dos colírios) é mandatório que se evite o contacto

da embalagem com as pálpebras, cílios ou conjuntiva, devendo rejeitar-se a embalagem quatro semanas após a sua abertura, ou então recorrer-se às formulações tópicas em monodoses.[8] Algumas considerações devem ser tecidas relativamente aos portadores de lentes de contacto, os quais devem abster-se da utilização das lentes durante a administração de terapêutica ocular tópica, principalmente nas situações infecciosas em que as lentes actuam como corpos estranhos, permitindo a adesão microbiana e a manutenção da infecção. Por outro lado, alguns fármacos ou seus conservantes podem adsorver-se à superfície das lentes ou reagir com estas alterando a sua coloração ou induzindo fenómenos de toxicidade na superfície ocular.[3] Acrescente-se que estas reacções podem também ocorrer com fármacos administrados por via sistémica, de que são exemplos alguns anticoncepcionais orais (especialmente com altos níveis de estrogénios), fármacos com acção anti-colinérgica ou retinóides como a isotretinoína (pela xeroftalmia ocasionada), o ácido acetilsalicílico (a excreção lacrimal facilita a adsorção pelas lentes de contacto com risco de hipersensibilidade ocular) e a rifampicina (coloração das lentes).[2]

Farmacocinética

Os fármacos utilizados em administração tópica estão disponíveis sob a forma de colírios, geles ou pomadas oftálmicas para aplicação nos fundos-de-saco conjuntivais. O tempo de contacto entre o fármaco e a córnea depende em grande parte da formulação farmacêutica, sendo mais prolongado para os geles e pomadas, dispensando assim uma administração tão frequente quanto a dos colírios.[2]

Nas prescrições habituais, os colírios com antibacterianos devem ser instilados com frequência inicial de 1 em 1 hora ou de 2 em 2 horas (a chamada "dose de carga", indispensável em certas situações clínicas como a queratite), reduzindo-se a frequência conforme a evolução da resposta à infecção. O tratamento deve ser prolongado 48 horas após desaparecimento da sintomatologia, realizando-se habitualmente por períodos de 7 dias a 2 semanas (salvo situações particulares). Os geles ou pomadas oftálmicas devem ser aplicados de manhã e à noite ou apenas à noite (quando associados a colírios instilados durante o dia) ou 3 a 4 vezes por dia (quando em monoterapia).[1] Os esquemas posológicos devem integrar associações racionais de fármacos que se apropriem ao espectro microbiológico mais provável, minimizando simultaneamente o aparecimento de resistências ao antibiótico.[2]

Novos dados têm sido introduzidos sobre o papel da córnea na biodisponibilidade ocular dos fármacos tópicos. Certos transportadores (ex. *multidrug resistance associated protein 5* - MRP5) expressos pelas células corneanas actuam como bombas de efluxo permitindo modular a permeabilidade a fármacos antivíricos e desta forma influenciar a susceptibilidade dos agentes infecciosos à terapêutica, de acordo com resultados publicados.[9]

Em condições normais, uma grande percentagem do fármaco administrado sob a forma de colírio é eliminado pelas vias lacrimais para a cavidade nasal, sobretudo no período de 15 a 30 segundos imediatos à instilação.[1] Esta forma de eliminação pode ser reduzida usando colírios de maior viscosidade ou exercendo pressão digital no canto medial do olho, de forma a ocluir o ponto lacrimal inferior.[2] Tendo em vista que a capacidade do fundo-de-saco conjuntival é de cerca de 50 μL, correspondendo aproximadamente ao volume de uma gota, é recomendável um intervalo mínimo de 5 minutos entre instilações de fármacos diferentes para impedir a terminação de acção precoce do primeiro colírio pelo efeito de lavagem do segundo colírio.[3]
A absorção sistémica dos fármacos aplicados topicamente pode ocorrer através dos vasos da conjuntiva ou através da mucosa nasal (por acesso através das vias lacrimais).[2] Pelo exposto, existe sempre o risco, embora baixo, de reacções adversas sistémicas e interacções com outros fármacos, que pela sua natureza imprevisível obrigam a prudência ou mesmo contra-indicação na aplicação tópica de determinados fármacos em determinadas situações clínicas (refira-se o exemplo clássico do bloqueador beta tópico num doente asmático).[1]

Infecções da superfície ocular

As infecções da superfície ocular podem ser causadas por bactérias, fungos, vírus e parasitas, podendo na sua maioria ser tratadas com recurso a terapêutica etiotrópica tópica, acompanhada em casos particulares por terapêutica sistémica adjuvante (ex.: conjuntivite gonocócica). Os antibióticos utilizados são em geral fármacos com largo espectro de acção.[2]

Ao considerar-se a etiologia das infecções da superfície ocular, não podem ser esquecidas as causas traumáticas, que pelo espectro das lesões a que se associam figuram como um dos veículos mais frequentes para invasão dos tecidos oculares e periorbitários por microorganismos.[10]

As **infecções bacterianas** superficiais são causadas na sua maioria por bactérias Gram positivas oriundas da flora autóctone da pele palpebral e da conjuntiva, e em menor grau por bactérias Gram negativas.[11] Tais factos, associados à benignidade destas infecções e às elevadas concentrações que se podem atingir com os antibacterianos tópicos, fundamentam algum empirismo na selecção do antibacteriano. Se, conforme referido previamente, o doente for portador de lentes de contacto, o espectro de agentes infecciosos envolvidos obriga ao ajuste do esquema de tratamento empírico, sendo boa prática a colheita de material para estudo microbiológico, incluindo as próprias lentes de contacto.[3]

As conjuntivites e blefarites constituem-se como as infecções mais frequentes sendo, na sua maioria, causadas pelo género *Staphylococcus*, com participação menor de outros cocos Gram positivos e negativos (nas crianças, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* são os principais agentes de infecções da superfície ocular), podendo ser alvo de antibioterapia empírica.[2]

Por outro lado, situações mais graves, como a queratite/ úlcera da córnea, prestam-se a terapêutica empírica pela necessidade de intervenção atempada e precoce, mas exigem estudo cultural para diagnóstico etiológico visando a optimização da terapêutica empírica,[12] sendo ainda frequente o recurso à administração de antibacterianos por via subconjuntival ou sistémica.[2]
O uso de lentes de contacto, sobretudo se associado a maus hábitos de utilização como o porte prolongado, a higiene deficiente ou o contacto com água corrente, revela-se um factor preponderante na etiopatogénese de infecções por agentes específicos (ex. *Pseudomonas, Serratia, Acanthamoeba*) obrigando à ponderação de determinados fármacos na terapêutica empírica.[13]
A cirurgia refractiva da córnea, nomeadamente a associada à criação de *flaps* corneanos (ex. LASIK) está associada a uma maior incidência de queratites por micobactérias atípicas e *Nocardia.*[12,14] Infecções por fungos e *Acanthamoeba* foram também descritas, particularmente em climas tropicais.[15] As **infecções oculares por fungos** são pouco comuns e tendem a ocorrer em situações específicas (ex.: doentes imunodeprimidos, traumatismos envolvendo solo ou vegetais),[16] e a suspeita do envolvimento de fungos, tendo em vista o prognóstico reservado de algumas destas infecções, justificam terapêutica antifúngica empírica. Tais infecções podem ser causadas por diversos fungos, decorrendo também daqui evoluções clínicas diferentes, pelo que é recomendável a colheita de material infectado com vista à identificação do agente causal e posterior ajuste do tratamento.
As **infecções víricas** da conjuntiva e da córnea são relativamente frequentes, constituindo as conjuntivites adenovíricas e as queratites herpéticas, causadas pelo vírus *Herpes simplex*, algumas das formas mais comuns. O aciclovir, o valaciclovir, o ganciclovir e o valganciclovir, entre outros, são alguns exemplos de antivíricos recomendados para o tratamento da queratite herpética.[2]

As **infecções oculares por parasitas** geralmente manifestam-se na forma de uveíte (anterior, intermédia, posterior, panuveíte) e menos frequentemente como conjuntivite, queratite ou retinite.[3] Todavia, a queratite por *Acanthamoeba* tem grande relevância enquanto infecção da superfície ocular,[17] pelo que será discutida adiante.

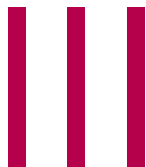
II

Taxonomia Simplificada dos Agentes Etiopatogénicos mais frequentes em Infecções Oculares

Faz-se de seguida uma descrição sumária dos agentes infecciosos de acordo com a sua classificação taxonómica, enumerando-se as patologias oculares mais frequentemente associadas.

Géneros mais frequentes	Infecções oculares mais frequentes[18]
Cocos piogénicos Gram positivos	
■ *Staphylococcus*	Hordéolo, chalázio, blefarite, blefarocon juntivite, queratite/ úlcera corneana, flictenulose, endoftalmite, celulite pré-septal e orbitária, dacriocistite
■ *Streptococcus*	Conjuntivite purulenta, queratite/úlcera corneana, queratopatia cristalina infecciosa *(S. viridans),* endoftalmite (sobretudo após cirurgia filtrante)
Bacilos Gram positivos	
■ *Corynebacterium*	Conjuntivite membranosa, queratoconjuntivite, queratite/ úlcera corneana
■ *Propionobacterium acnes*	Endoftalmite de início tardio
■ *Bacillus*	Panoftalmite pós-traumática, queratite/ úlcera corneana
■ *Actinomyces israelli*	Canaliculite
Cocos piogénicos e cocobacilos Gram negativos	
■ *Neisseria*	Conjuntivite purulenta hiperaguda, queratite/ úlcera corneana com melting *(N. gonorrhoeae),* endoftalmite
■ *Moraxella*	Blefarite angular, conjuntivite purulenta, queratite/ úlcera corneana
■ *Haemophilus*	Conjuntivite purulenta e hemorrágica *(H. aegyptius),* queratite/úlcera corneana (raramente), celulite préseptal e orbitária (sobretudo em crianças), dacriocistite, endoftalmite (sobretudo após cirurgia filtrante)

Géneros mais frequentes	Infecções oculares mais frequentes[18]
Enterobacteriáceas e outros bacilos Gram negativos	
■ *Pseudomonas*	Conjuntivite, dacriocistite, queratite/úlcera corneana (sobretudo se uso de lente de contacto), endoftalmite
■ *Escherichia, Proteus, Serratia, Klebsiella, Enterobacter*	Conjuntivite (raramente), queratite/úlcera corneana (sobretudo se uso de lente de contacto), endoftalmite
Espiroquetas	
■ *Treponema*	Queratite intersticial, uveíte, episclerite, coriorretinite
■ *Borrelia*	Conjuntivite, queratite estromal, iridociclite, coriorretinite, nevrite óptica, parésias do III e VII pares cranianos *(B. burgdorferi* – doença de Lyme)
■ *Leptospira*	Conjuntivite, queratite estromal, iridociclite, coriorretinite
Bactérias intracelulares	
■ *Bartonella*	Conjuntivite granulomatosa crónica, neurorretinite, doença da arranhadura do gato *(B. henselae)*
■ *Rickettsia*	Conjuntivite granulomatosa crónica, neurorretinite
■ *Chlamydia*	Tracoma (serótipos A-C), conjuntivite de inclusão (serótipos D-K)
Bactérias álcool-ácido resistentes	
■ *Mycobacterium*	Flictenulose *(M. tuberculosis),* queratite intersticial *(M. tuberculosis, M. leprae),* úlcera corneana *(M. fortuitum),* hipostesia corneana, nódulos subconjuntivais e na íris, queratite intersticial, esclerite *(M. leprae)*
■ *Mycobacteria* atípicas	Queratite estromal após cirurgia refractiva
■ *Nocardia*	Queratite/úlcera corneana (sobretudo após cirurgia refractiva), esclerite

Géneros mais frequentes	Infecções oculares mais frequentes [18]
Fungos	
■ *Aspergillus*	Queratite/úlcera corneana *(A. fumigatus* é a espécie mais frequente em patologia ocular), endoftalmite
■ *Fusarium*	Queratomicose *(F. solani* é a causa mais frequente no sul dos EUA)
■ *Candida*	Queratomicose (é a causa mais frequente no norte dos EUA), úlcera corneana, endoftalmite
■ *Paecilomyces*	Queratite/úlcera corneana, endoftalmite
■ Fungos dimórficos: *Blastomyces, Histoplasma* e *Coccidioides*	Queratite/úlcera corneana(muito raramente)
■ *Beauveria spp.*	Queratite/úlcera corneana(muito raramente)
Vírus	
■ *Herpes simplex*	Infecção ocular sobretudo pelo tipo 1, incluindo conjuntivite folicular (geralmente na primo-infecção), queratite dendrítica, disciforme e intersticial, queratouveíte, retinite
■ *Varicella zoster*	Conjuntivite, queratite epitelial, queratite disciforme, queratouveíte, retinite, nevrite óptica, esclerite
■ *Adenovirus*	Conjuntivite folicular (febre faringo-conjuntival, queratoconjuntivite epidémica), queratite epitelial, infiltrados subepiteliais (serótipos 8 e 19 são mais comuns na infecção ocular)
■ *Molluscum contagiosum*	Conjuntivite folicular com lesões verrucosas umbilicadas na pele palpebral
Protozoários	
■ *Acanthamoeba*	Queratite estromal (sobretudo se uso de lente de contacto, exposição a água ou soluções contaminadas, após cirurgia refractiva, etc.)

Antibioterapia na Superfície Ocular

Prescrição de acordo com a DCI
(Denominação Comum Internacional)

Introdução

As tabelas abaixo pretendem ilustrar os esquemas terapêuticos empíricos recomendados, de acordo com a evidência científica actual, para diversas patologias em relação à sua localização anatómica no segmento anterior do globo ocular.
Note-se que a distinção entre primeiras e segundas escolhas não significa necessariamente que as segundas só devam ser empregues quando as primeiras estejam contra-indicadas ou não tenham sido eficazes, mas antes que podem constituir-se como complemento ou alternativa terapêutica a estas.
Por último, procurámos transcrever esquemas terapêuticos que possam praticar-se em Portugal, evitando propor fármacos tópicos não disponíveis no nosso território (ex. eritromicina, bacitracina, trifluridina, natamicina). Todavia, pelo interesse comparativo, os mesmos integram a discussão em secções mais adiante. Alguns são citados sempre que se possam obter por importação ou através da preparação de colírios fortificados.

Conjuntiva

Conjuntivite

Quanto à história natural, a conjuntivite ocorre essencialmente em duas formas: aguda, quando o inicio é abrupto e unilateral, com atingimento do olho adelfo em poucos dias e duração total inferior a quatro semanas; ou crónica, quando a duração é superior a quatro semanas.
A natureza multifactorial desta doença, associada à sua elevada prevalência, obriga a parcimónia na prescrição medicamentosa. Não pode ser esquecido que uma percentagem considerável de conjuntivites representa etiologias não-infecciosas (alérgica, atópica, vernal, límbica superior, gigantopapilar, etc.).
A antibioterapia no tratamento da conjuntivite tem hoje um papel bem definido, devendo ser reservada para as conjuntivites purulentas em que se suspeite de etiologia bacteriana.[19]
Alguns autores sugerem mesmo não ser necessária antibioterapia nas conjuntivites purulentas em crianças saudáveis, dada a natureza auto-limitada da doença e o seu prognóstico favorável.[20]
Relativamente à necessidade de distinguir a conjuntivite bacteriana das restantes formas de inflamação conjuntival, um estudo recente identificou quatro factores clínicos independentes que traduzem uma baixa probabilidade de conjuntivite bacteriana:[21]
– Idade igual ou superior a 6 anos;
– Apresentação entre Abril e Novembro;
– Secreção aquosa ou ausência de secreção;
– Ausência de “olho colado” de manhã.
Segundo este trabalho, 76,4% dos doentes com três factores tiveram culturas negativas, número que subiu para 92,3% com os quatro factores presentes. Desta forma, a identificação de um

baixo risco de conjuntivite bacteriana pode reduzir a utilização rotineira de antibioterapia tópica.[21]
Outros autores demonstraram, em alternativa, o benefício da iodopovidona tópica isolada no tratamento bem sucedido da conjuntivite aguda, nomeadamente nas formas bacterianas.[5]
Novos fármacos foram aprovados recentemente nos EUA para o tratamento da conjuntivite bacteriana, de que é exemplo a besifloxacina, uma fluoroquinolona de quarta geração.[22]
A conjuntivite neonatal *(ophthalmia neonatorum)* constitui uma situação particular, associada geralmente a transmissão vertical e etiologia bacteriana, sendo alvo de profilaxia e tratamento específicos, dado o prognóstico potencialmente reservado associado à ausência de tratamento.[6]
Nas conjuntivites infantis e nas formas crónicas ou com má resposta à terapêutica é aconselhável a realização de colheitas para estudo microbiológico.[19] Têm sido reportados com frequência crescente isolamentos de *S. aureus* resistente à meticilina.[19]
A conjuntivite gonocócica necessita primariamente de antibioterapia sistémica, podendo associar-se terapêutica tópica nos casos de envolvimento corneano.[19]
Relativamente à infecção ocular por *Chlamydia*, duas entidades nosológicas são frequentemente descritas:[6]
– Conjuntivite de inclusão: conjuntivite folicular crónica com infiltrados sub-epiteliais;
– Tracoma: conjuntivite folicular associada a quemose e pannus fibrovascular com fibrose tarsal superior que invade a córnea originando cicatrização aberrante e irreversível; é uma das principais causas de cegueira infantil, principalmente em países subdesenvolvidos.
As conjuntivites por *Chlamydia*, à semelhança daquelas por *N. gonorrhoeae,* necessitam de antibioterapia sistémica associada à terapêutica tópica, devendo ser também tratados a mãe (se neonatal) ou o parceiro sexual do doente (se em idade adulta).[6]

Muitos antibacterianos para uso tópico estão disponíveis em associação fixa com corticóides. Esta prática não tem sido recomendada na literatura, reservando-se às situações que cursam com a ocorrência de pseudomembranas ou infiltrados corneanos subepiteliais, devendo ser excluída doença herpética.[4]
As conjuntivites víricas causadas por adenovírus (febre faringo-conjuntival e queratoconjuntivite epidémica) são muito frequentes e em geral auto-limitadas, não se justificando em regra a utilização de antivíricos ou outros fármacos etiotrópicos.[19] Recentemente, foi sugerida a utilização de ganciclovir tópico com elevada frequência (8 vezes por dia) para reduzir a replicação vírica e encurtar a duração da doença.[23]
As conjuntivites por vírus da família Herpes são relativamente frequentes, podendo ser tratadas com recurso a antivíricos tópicos como o aciclovir, sobretudo em casos de envolvimento corneano com queratite dendrítica.[6] (ver terapêutica da queratite herpética adiante). De notar que na conjuntivite associada à varicela não se demonstrou a eficácia dos antivíricos tópicos, devendo ser preferidos os fármacos orais. Pode ser feita a profilaxia secundária de infecções bacterianas com antibióticos tópicos.[19]
A queratoconjuntivite por *Molluscum contagiosum* deve-se à disseminação de partículas víricas a partir das lesões palpebrais sobre a superfície ocular. As lesões podem involuir espontaneamente ou persistir por meses. O tratamento consiste na excisão (geralmente por curetagem) das lesões palpebrais em doentes sintomáticos. A conjuntivite pode manter-se ainda por semanas após a exérese das lesões, sendo que a persistência de lesões palpebrais de *Molluscum* associada a discreta inflamação conjuntival pode corresponder a estados de imunossupressão em adultos.[19]
Conjuntivites fúngicas ou parasitárias são entidades raras que não serão aqui abordadas.

Conjuntivite

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Conjuntivite aguda ou crónica com suspeita de etiologia bacteriana	**Lubrificação ocular abundante e compressas frias!**	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** (se idade >1ano) ou **azitromicina** ou **ácido fusídico** ou **trimetoprim + polimixina B** ou **cloranfenicol** ou **gentamicina** ou **tobramicina** tópico	Pode não ser necessária antibioterapia!	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste *Neisseria gonorrhoeae:* Esquema 1: **ceftriaxona** i.m. ou Esquema 2: **ciprofloxacina** mais **gentamicina** ou **tobramicina** *Chlamydia trachomatis:* Esquema 1: **azitromicina** oral ou Esquema 2: **doxiciclina** oral ou Esquema 3: **eritromicina** oral mais **oxitetraciclina** ou **sulfacetamida** tópico *Haemophilus influenzae:* considerar **amoxicilina + ácido clavulânico** oral
Conjuntivite neonatal	**azitromicina** ou **gentamicina** ou **tobramicina** tópico	**ceftriaxona** i.m./i.v. ou **eritromicina** oral	O exame cultural é mandatório! Todos os recém-nascidos com conjuntivite gonocócica devem também ser tratados para conjuntivite por *Chlamydia*	
Conjuntivite gonocócica	**ceftriaxona** i.m. ou **cefixima** oral ou (se alergia a cefalosporinas) **espectinomicina** i.m. mais (se queratite) **ciprofloxacina** tópico ou **ceftriaxona** tópico/subconjuntival	...	Fundamental irrigação frequente dos fundos-de-saco com solução salina!	...

Conjuntivite (cont.)

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Conjuntivite por *Chlamydia*	**azitromicina** oral ou **doxicilina** oral (se > 8 anos) ou (se < 45 kg) **eritromicina** oral	**azitromicina** ou **oxi-tetraciclina** tópico	...	...
Conjuntivite adenovírica	lubrificação ocular	**ganciclovir** tópico	...	...
Conjuntivite por *herpes simplex*	aciclovir ou ganciclovir tópico ou aciclovir oral	valaciclovir oral ou famciclovir oral	Pomadas tópicas 5x/dia Evitar tópicos por mais de 15 dias	...
Conjuntivite por *varicella zoster*	aciclovir oral ou valaciclo-vir oral ou famciclovir oral	brivudina oral		...
Conjuntivite por *Molluscum contagiosum*	exérese das lesões palpe-brais (se sintomática)	lubrificação ocular!	...	...

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia; pomada 3x/dia ou ao deitar; duração 7 dias (14 dias se conjuntivite neonatal), excepto se ganciclovir tópico – 8 x/dia, duração 7-10 dias; **ceftriaxona** i.m. 1 g (25-50 mg/kg na criança) toma única ou 12/12h se queratite associada; **cefixima** oral 400 mg toma única; **espectinomicina** i.m. 2g (40 mg/kg se criança) toma única; **ciprofloxacina** oral 500 mg toma única (se alergia a betalactâmicos e >18 anos, não-grávida); **azitromicina** oral 1 g toma única; **doxiciclina** oral 100 mg 12/12h, 7 dias (se >8 anos, não-grávida); **eritromicina** oral 500 mg 6/6h (50 mg/kg/dia dividida em 4 tomas diárias se criança), 7 dias (14 dias na conjuntivite neonatal); **amoxicilina + ácido clavulânico** oral 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 tomas diárias, 7 dias (14 dias se conjuntivite neonatal); **aciclovir** oral 200-400 mg (se herpes simplex) ou 800 mg (se herpes zoster) ou 45-60 mg/kg (se criança), 5x/dia, 7-10 dias; **valaciclovir** oral 500 mg (se herpes simplex) ou 1000 mg 3x/dia, 7-10 dias; **famciclovir** oral 250 mg 2x/dia (se herpes simplex) ou 500 mg 3x/dia (se herpes zoster), 7-10 dias; **brivudina** oral 125 mg 1x/dia, 7 dias (adultos imunocompetentes).

Laceração conjuntival

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Laceração conjuntival com globo ocular íntegro	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **ácido fusídico** ou **cloranfenicol** tópico	**gentamicina** ou **tobramicina** ou **trimetoprim** ou **polimixina B** tópico	...	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia; pomada 3x/dia ou ao deitar; duração 7 dias.

Corpo estranho na conjuntiva

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Corpo estranho conjuntival ou subtarsal	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **ácido fusídico** ou **cloranfenicol** tópico	**gentamicina** ou **tobramicina** ou **trimetoprim** ou **polimixina B** tópico	...	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia, pomada 3x/dia ou ao deitar, duração 7 dias.

Córnea e Esclera

Corpo estranho na córnea

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Corpo estranho corneano	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **tobramicina** ou **cloranfenicol** tópico	**gentamicina** ou **tobramicina** ou **trimetoprim** ou **polimixina B** tópico	...	...

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 2/2 h, pomada 3x/dia ou ao deitar, duração 10 dias.

Erosão epitelial da córnea sem queratite estromal

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Não-portador de lente de contacto	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **trimetoprim** ou **polimixina B** tópico	**gentamicina** ou **ácido fusídico** ou **cloranfenicol** tópico	...	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste
Portador de lente de contacto	**tobramicina** mais/ou **ciprofloxacina** tópico	...	...	

Esquemas posológicos: se não-portador de lente de contacto, aplicar 1 gota 4x/dia, pomada 3x/dia ou ao deitar, duração 7 dias; se portador de lente de contacto, aplicar 1 gota 2/2 h, pomada 3x/dia ou ao deitar, duração 10 dias.

Queratite / Úlcera da córnea

No tratamento das úlceras da córnea de origem bacteriana é fundamental a realização prévia de estudo microbiológico com antibiograma, tendo em vista a selecção do antibacteriano mais indicado, dado o maior espectro de bactérias envolvidas e a gravidade da situação.[24, 25]

A primeira escolha deve recair sobre uma fluoroquinolona, isolada ou em associação a um aminoglicosídeo ou cloranfenicol. Demonstrou-se serem as fluoroquinolonas tão eficazes como as associações de colírios fortificados mais habituais, uma cefalosporina com um aminoglicosídeo (ex. cefradina/cefazolina mais gentamicina/tobramicina).[12,26]
As quinolonas de geração posterior (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, besifloxacina) são dotadas de melhor espectro Gram positivo em estudos in vitro e têm penetração superior no segmento anterior do olho.[12]
Na escolha de um fármaco para associar à fluoroquinolona, o cloranfenicol, pela sua boa penetração, é preferível às tetraciclinas.[2] O recurso simultâneo à terapêutica sistémica (ex. azitromicina oral, ceftriaxona i.m.) deve ser considerado em situações particulares (vide abaixo).[6]
Trabalhos recentes documentaram ainda a utilização de soluções anti-sépticas de clorexidina a 0,02% no tratamento da queratite bacteriana, com eficácia comparável à da antibioterapia empírica habitual.[27]
A queratite em portadores de lentes de contacto deve levantar sempre a suspeita de infecção pelos géneros *Pseudomonas* ou *Serratia*, sendo fundamental a adição à terapêutica empírica de fármacos eficazes sobre bacilos Gram negativos (tobramicina, gentamicina, ciprofloxacina).
Por outro lado, a má higiene das lentes de contacto (p.e. lavagem com água da torneira), o uso de lentes durante o banho, em piscinas ou lagos e o trauma aumentam o risco de queratite por *Acanthamoeba*.[3] A erradicação deste organismo necessita geralmente da associação de vários fármacos e a duração do tratamento é frequentemente prolongada (média 13 meses).[28,29]
A incidência de infecções fúngicas oculares tem aumentado a par com o número crescente de hospedeiros imunocomprometidos (independentemente da etiologia). Os factores de risco

mais importantes para queratite fúngica incluem trauma (tipicamente com solo ou vegetais), patologia crónica da superfície ocular e uso de corticoterapia tópica.[3]

Internar se úlcera central ou grave ("regra 1-2-3"):[24]
– acompanhada de Tyndall > 1+
– diâmetro > 2 mm
– situada a < 3 mm do eixo visual

Antibióticos em colírio – concentrações elevadas (aplicar várias vezes por dia).

Antibióticos em pomada – concentrações sustentadas (aplicar à noite).

Antibióticos subconjuntivais – se extensão escleral, risco de perfuração ou compliance questionável do doente.

Antibióticos sistémicos – em situações particulares (ex.: queratite gonocócica).[3]

Queratite / Úlcera da córnea

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Queratite bacteriana/ úlcera leve a moderada	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **levofloxacina** ou **moxifloxacina** tópico com/sem **gentamicina** ou **tobramicina** ou **cloranfenicol** tópico	**ofloxacina** tópico mais **ácido fusídico** tópico mais/ou **cloranfenicol** tópico	Se blefarite, associar **doxiciclina** oral ou **minociclina** oral (se > 10 anos) ou **oxitetraciclina** tópico	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste
Queratite/ úlcera leve a moderada com suspeita de fungo	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **levofloxacina** ou **moxifloxacina** tópico mais **clotrimazol** tópico	**ofloxacina** tópico mais/ou **cloranfenicol** tópico mais **clotrimazol** tópico	...	
Queratite bacteriana/ úlcera grave	Esquema 1: **levofloxacina** ou **moxifloxacina** tópico Esquema 2 (internamento): **cefradina** ou **cefazolina** mais **gentamicina** ou **tobramicina** fortificados tópicos/ subconjuntivais	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** tópico mais **gentamicina** ou **tobramicina** tópico ou **cloranfenicol** tópico	**Internar!** Necessário iniciar com **dose de carga** e continuar com **dose de manutenção** Devem ser preparados **colírios fortificados**	**Cocos Gram +** (ex.: *Staphylococcus):* **cefradina** tópico/subconjuntival ou **moxifloxacina** ou **gatifloxacina** tópico mais (se multirresistente) **vancomicina** tópico/ subconjuntival **Cocos Gram –** (ex.: *Neisseria gonorrhoeae):* **ciprofloxacina** tópico ou **ceftriaxona** tópico/ subconjuntival mais **ciprofloxacina** oral ou **ceftriaxona** i.m/ i.v. ou **cefixima** oral ou (se alergia a cefalosporinas) **espectinomicina** i.m. **Bacilos Gram +** (ex.: *Corynebacterium):* **oxitetraciclina** ou **gentamicina** ou **vancomicina** tópico

Queratite / Úlcera da córnea (cont.)

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Queratite bacteriana/úlcera grave				**Bacilos Gram –** (ex.: *Pseudomonas)*: **tobramicina** tópico/subconjuntival mais **ciprofloxacina** tópico mais (se resistente) **ceftazidima** tópico/ subconjuntival • *Chlamydia*: **oxitetraciclina** tópico mais **azitromicina** oral • *Mycobacteria* atípicas: **amicacina** tópico/ subconjuntival mais **moxifloxacina** ou **gatifloxacina** tópico mais (se resistente) **claritromicina** oral • *Nocardia*: **amicacina** tópico/ subconjuntival mais **trimetoprim** tópico mais **cotrimoxazole** oral
Queratite/ úlcera grave com suspeita de fungo	Esquema 1 ou Esquema 2 como acima mais **fluconazol** ou **voriconazol** 2% tópico	Esquema 1 ou Esquema 2 como acima mais **clotrimazol** tópico	**Internar!** **Dose de carga e manutenção e colírios fortificados como acima** Poderá ser útil a remoção do epitélio corneano	• *Candida*: **anfotericina B** 0,15% tópico mais **fluconazol** ou **itraconazol** oral • *Aspergillus*: **fluconazol** tópico ou **voriconazol** 2% tópico mais **fluconazol** ou **itraconazol** oral ou **voriconazol** i.v. ou oral • *Fusarium:* **voriconazol** 2% tópico mais **voriconazol** i.v. ou oral

Queratite/ úlcera por micobactérias não tuberculosas	**fluoroquinolonas** tópicas ou **azitromicina** fortificada tópica	**amicacina** ou **claritromicina** fortificadas tópicas	...	...
Queratite/úlcera por *Nocardia*	**sulfacetamida** ou **amicacina** ou **cotrimoxazol** fortificados tópicos	...	...	...
Queratite dendrítica/ úlcera herpética simples	**aciclovir** ou **ganciclovir** tópicos ou **aciclovir** oral	**valaciclovir** oral ou **famciclovir** oral	Pomadas tópicas 5x/dia	• *Varicella zoster:* considerar **brivudina** oral
Queratite estromal herpética	**aciclovir** oral ou **valaciclovir** oral ou **famciclovir** oral	**ganciclovir** tópico mais **valaciclovir** oral	Considerar início precoce de corticoterapia tópica/oral Considerar cicloplegia e hipotensor tópico	
Queratouveíte herpética				

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Profilaxia *herpes simplex*	**aciclovir** oral 400 mg 2x/dia	...	Duração da profilaxia não estabelecida!	
Profilaxia *herpes zoster*	**aciclovir** oral 800 mg 2x/dia	...		
Queratite por *Acanthamoeba*	**propamidina** 0,1% tópico mais/ou **polihexametileno biguanida** 0,02% tópico ou **cloro-hexidina** 0,02% tópico mais **neomicina** tópico mais **polimixina B** tópico	**itraconazol** oral ou **cetoconazol** oral mais **clotrimazol** 1% tópico ou **voriconazol** 1% tópico/infra-estromal	**Dose de carga e manutenção** como acima; duração até 12 meses Poderá ser útil a remoção do epitélio corneano	...

Esquemas posológicos: se queratite/úlcera leve a moderada, aplicar 1 gota de 1/1 hora no 1º dia; depois de 2/2 horas até cura; pomada ao deitar; se queratite/úlcera grave, aplicar dose de carga: 1 gota cada 5 min durante 1ª hora e dose de manutenção: 1 gota de 1/1 h; pomada ao deitar. Colírios fortificados: **azitromicina/claritromicina** 10 mg/mL; **cefradina/cefazolina/ceftazidima/ceftriaxona** 50 mg/mL; **gentamicina/tobramicina** 15 mg/mL; **amicacina** 20-40 mg/mL; **sulfacetamida** 100 mg/mL; **vancomicina** 15-50 mg/mL; **co-trimoxazole** (trimetoprim 16 mg/mL + sulfametoxazol 80 mg/mL); **fluconazol** 2 mg/mL. Antibioterapia sistémica: **doxiciclina oral** 100-200 mg de 12/12 h (adultos), duração 4 a 6 semanas; **minociclina** oral 100 mg de 12/12 h (adultos), duração 4 a 6 semanas; **ciprofloxacina** oral 500 mg 12/12 h (adultos); **ceftriaxona** i.m/i.v. 1000 mg/dia (adultos); 20-80 mg/kg/dia (crianças); **cefixima** oral 200-400 mg/dia, dose única ou 12/12 h (adultos); 8 mg/kg/dia, dose única ou 12/12 h (crianças); **espectinomicina** i.m. 2 g (40 mg/kg se criança) toma única; **azitromicina** oral 300 mg/dia (3 dias); **claritromicina** oral 500 mg 12/12 h (adultos); 7,5 mg/kg a 250 mg 12/12 h (crianças); **co-trimoxazole** oral 960-1440 mg 12/12 h (adultos); 120-480 mg 12/12 h (crianças); **fluconazol/itraconazol** oral 200-400 mg dose de carga, dose de manutenção 100-200 mg 6/6 h; **cetoconazol** oral 200 mg 6/6 h; **voriconazol** i.v. 6 mg/kg 12/12 h dose de carga, dose de manutenção 4 mg/kg 12/12 h, ou **voriconazol** oral 200-400 mg 12/12 h; **aciclovir** oral 400 mg (herpes simplex) ou 800 mg (herpes zoster), ou 45-60 mg/kg (se criança) 5x/ dia, 7-10 dias; **valaciclovir** oral 500 mg (se herpes simplex) ou 1000 mg 3x/ dia, 7-10 dias; **famciclovir** oral 250 mg 2x/ dia (se herpes simplex) ou 500 mg 3x/ dia (se herpes zoster), 7-10 dias; **brivudina** oral 125 mg 1x/ dia, 7 dias (adultos imunocompetentes).

Esclerite

A etiologia desta doença inflamatória compreende maioritariamente patologia auto-imune (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, granulomatose de Wegener, síndrome de Reiter, espondilite anquilosante, sarcoidose, etc.), cujo tratamento ultrapassa o âmbito deste livro. Algumas causas infecciosas merecem todavia referência, nomeadamente herpes zoster oftálmico, sífilis, tuberculose, infecção por *Pseudomonas,* doença de Lyme *(Borrelia burgdorferi),* infestação parasitária, entre outras.[6]
O tratamento das etiologias infecciosas de esclerite deve ser feito com recurso a antibioterapia tópica e sistémica adequada ao agente isolado, já descrita para outras patologias neste guia (ex.: “queratite”), pelo que se recomenda a leitura dos respectivos esquemas posológicos.
Se um corpo estranho estiver presente, deve ser feita a sua remoção cirúrgica. Pelo risco acrescido de perfuração escleral, os esteróides tópicos e subconjuntivais estão contra-indicados, devendo ser colocado protector ocular se se observar diminuição marcada da espessura da esclera.[6]

Traumatismo ocular penetrante

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Laceração corneana parcial	**ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **levofloxacina** ou **moxifloxacina** tópico com/sem **polimixina B** tópico	**gentamicina** ou **ácido fusídico** ou **cloranfenicol** tópico	Considerar profilaxia anti-tetânica com imunização Se contacto com solo ou vegetal acrescentar ao esquema **clotrimazol** tópico	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste; ver terapêutica de isolamentos específicos em "Queratite"
Laceração corneana transmural ou laceração escleral com ruptura do globo ocular	Esquema 1 (adultos): **cefazolina** i.v. ou **vancomicina** i.v. mais **ciprofloxacina** oral/i.v. ou **moxifloxacina** oral mais **ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **levofloxacina** ou **moxifloxacina** tópico Esquema 2 (crianças < 12 anos): **cefazolina** i.v. mais **gentamicina** i.v. mais **ciprofloxacina** ou **ofloxacina** ou **levofloxacina** ou **moxifloxacina** tópico	...	**Internar!** Necessário iniciar com **dose de carga** e continuar com **dose de manutenção** Se contacto com solo ou vegetal acrescentar ao esquema **fluconazol** tópico mais **fluconazol** ou **itraconazol** oral Realizar profilaxia anti-tetânica com imunização	

Esquemas posológicos: se laceração corneana parcial, aplicar 1 gota 4x/dia, pomada 3x/dia ou ao deitar, duração 7 dias; se laceração corneana transmural ou laceração escleral com ruptura do globo ocular, aplicar dose de carga: 1 gota cada 5 min durante 1ª hora e dose de manutenção: 1 gota de 1/1 h; pomada ao deitar. Antibioterapia sistémica: **cefazolina** i.v. 1000 mg 8/8 h (adultos); 25-50 mg/kg/dia dividido em 3 tomas diárias; **vancomicina** i.v. 1000 mg 12/12 h; **ciprofloxacina** oral/ i.v. 400 mg 12/12 h; **moxifloxacina** oral 400 mg 6/6 h; **gentamicina** i.v. 2 mg/kg 8/8 h; **fluconazol**/**itraconazol** oral 200-400 mg dose de carga, dose de manutenção 100-200 mg 6/6 h.

Pálpebras e Vias Lacrimais

Blefarite

A terapêutica descrita abaixo visa a blefarite crónica, entendida como um processo inflamatório crónico da superfície ocular, geralmente bilateral, que envolve primariamente a margem palpebral e constitui uma das causas mais comuns de irritação ocular persistente/recorrente.[30]

A intervenção fundamental consiste em melhorar a higiene palpebral com a remoção das crostas e a expressão das secreções (com auxílio de compressas quentes) e a lubrificação ocular (sem conservantes). Os antibióticos tópicos, geralmente em pomada, são importantes sempre que existe conjuntivite ou queratite associada. Pelas suas propriedades imunomoduladoras,

<table>
<tr><th>Clínica</th><th>Atb empírica 1ª escolha</th><th>Atb empírica 2ª escolha</th><th>Notas</th><th>Atb definitiva após isolamento</th></tr>
<tr><td>Blefarite estafilocócica</td><td rowspan="3">doxiciclina oral ou minociclina oral com/sem oxitetraciclina tópico</td><td>azitromicina ou metronidazol tópico palpebral</td><td rowspan="3">Fundamentais a higiene palpebral e a lubrificação ocular!

Tetraciclinas orais contra-indicadas na gravidez, lactação e crianças < 10 anos</td><td rowspan="3">...</td></tr>
<tr><td>Blefarite seborreica</td><td>...</td></tr>
<tr><td>Blefarite associada a meibomite ou a acne rosácea</td><td>...</td></tr>
</table>

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia; pomada 3x/dia ou ao deitar; duração 4 a 6 semanas, excepto **azitromicina** tópica – aplicar 1 gota 12/12 horas, 3 dias; **doxiciclina** oral 100-200 mg de 12/12 h (adultos), duração 4 a 6 semanas; **minociclina** oral 100 mg de 12/12 h (adultos), duração 4 a 6 semanas.

as tetraciclinas sistémicas são preferíveis, sendo necessários tratamentos de várias semanas a meses.[3] Recentemente, foi sugerida a utilização de azitromicina tópica.[31,32]
A utilização de metronidazol em gel tópico está restrita ao bordo palpebral, devendo evitar-se o seu contacto com a superfície ocular, e constitui um recurso sempre que se verifique intolerância à terapêutica de primeira linha.[30]

Foliculite aguda do bordo palpebral

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Foliculite aguda	**oxitetraciclina** tópico mais **flucloxacilina** oral ou **doxiciclina** oral ou **minociclina** oral	...	...	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia; pomada 3x/dia; duração 10-14 dias; **flucloxacilina** oral 250-500 mg de 6/6 h (adultos); ¼ a ½ dose (crianças); **doxiciclina**/**minociclina** oral 100 mg de 12/12 h (adultos).

Hordéolo / Chalázio

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Lesão aguda	**oxitetraciclina** tópico	**gentamicina** ou ácido **fusídico** ou **ofloxacina** ou **cloranfenicol** tópico ou **flucloxacilina** oral ou **cefalexina** oral ou **cefradina** oral	...	...
Lesão crónica	**oxitetraciclina** tópico	**doxiciclina** oral ou **minociclina** oral		

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia; pomada 3x/dia; duração 10-14 dias; **flucloxacilina** oral 250-500 mg de 6/6 h (adultos); ¼ a ½ dose (crianças); **doxiciclina**/**minociclina** oral 100 mg de 12/12 h (adultos); **cefalexina** oral 250-500 mg 12/12 h ou 8/8 h (adultos); 125-250 mg 12/12 h ou 8/8 h (crianças); **cefradina** oral 250-500 mg 6/6 h ou 500-1000 mg 12/12 h (adultos); 25-50 mg/kg/dia (crianças).

Canaliculite

As etiologias mais comuns desta entidade compreendem um bacilo Gram positivo, o *Actinomyces israelli* e cocos Gram positivos como *Streptococcus* e *Staphylococcus*. Outros agentes possíveis incluem outras bactérias *(Fusobacterium, Nocardia)*, fungos *(Candida, Fusarium, Aspergillus)* e vírus *(Herpes simplex* e *Varicella zoster)*. Esta situação aparece por vezes associada à colocação de *plugs* lacrimais. O tratamento primário consiste em antibioterapia e remoção de concreções (secreções obstrutivas), podendo os casos refractários ser submetidos a canaliculotomia ou curetagem canalicular com punctoplastia.[6,33,34]

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Canaliculite aguda	**penicilina G** tópica em irrigação do canalículo ou **iodopovidona 1%** tópica em irrigação do canalículo	**amoxicilina + ácido clavulânico** oral e **levofloxacina** tópico ou **moxifloxacina** tópico	Remover concreções! Fazer colheitas para estudo microbiológico Durante a irrigação o doente deve estar sentado para a drenagem da solução ser feita para o exterior do nariz	Fungo: **clotrimazol** tópico *Herpesvirus*: **aciclovir** ou **ganciclovir** tópico

Esquemas posológicos: aplicar compressas quentes na área do ponto lacrimal; **penicilina G** tópica 100.000 U/mL; **amoxicilina** + **ác. clavulânico** oral 500 mg/125 mg de 8/8 h (3 semanas); **clotrimazol** colírio tópico 1 gota 4x/dia; **aciclovir** ou **ganciclovir** pomada/gel tópico 5x/dia.

Dacriocistite aguda

Esta infecção associa-se frequentemente a celulite pré-septal da pálpebra, dada a localização anterior do saco lacrimal relativamente ao septo orbitário, mas pode complicar-se como celulite orbitária com formação de abcesso, constituindo-se como uma emergência oftálmica exigindo antibioterapia apropriada.[35] A incidência de bacteremia está aumentada nestes casos, sendo mandatória a terapêutica sistémica, devendo ser iniciada antes da sondagem das vias lacrimais.[36]

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Criança apirética, com bom estado geral	**amoxicilina + ácido clavulânico** oral mais **trimetoprim + polimixina B** tópico	**cefaclor** oral mais **gentamicina** ou **cloranfenicol** tópico	...	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste; ver terapêutica de isolamentos específicos em "Queratite"
Criança febril, com mau estado geral	**cefuroxima** i.v. mais **trimetoprim + polimixina B** tópico	**cefuroxima** i.v. mais **gentamicina** ou **cloranfenicol** tópico	**Internar!** **Obter hemoculturas!**	
Adulto apirético, com bom estado geral	**cefalexina** oral mais **trimetoprim + polimixina B** tópico	**amoxcilina + ácido clavulânico** oral mais **gentamicina** ou **cloranfenicol** tópico	...	
Adulto febril, com mau estado geral	**cefazolina** i.v. mais **trimetoprim + polimixina B** tópico	**cefazolina** i.v. mais **gentamicina** ou **cloranfenicol** tópico	**Internar!** **Obter hemoculturas!**	

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia; pomada 3x/dia; duração 10-14 dias; **amoxicilina + ácido clavulânico** oral 500 mg 8/8 h (adultos), 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 tomas diárias (crianças), duração 7 dias; **cefaclor** oral 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 doses diárias (crianças); **cefalexina** oral 500 mg 6/6 h (adultos); **cefuroxima** i.v. 50-100 mg/kg/dia divididos em 3 doses diárias (crianças); **cefazolina** i.v. 1 g 8/8 h.

Celulite pré-septal

Um trabalho recente analisou os principais factores de risco para celulite pré-septal, dividindo para tal os doentes em dois grupos: grupo I com idades entre 6 e 16 anos e grupo II com idades entre 17 e 40 anos. Concluíram que o principal factor de risco para o grupo I foi a picada de insecto, e para o grupo II foi o trauma.[37]

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Infecção ligeira e idade > 5 anos	**amoxicilina + ácido clavulânico** oral mais **trimetoprim + polimixina B** tópico	**cefaclor** oral ou (se alergia à penicilina) **co-trimoxazole** oral mais **trimetoprim + polimixina B** tópico	Considerar anti-histamínico sistémico, se picada de insecto!	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste; ver terapêutica de isolamentos específicos em "Queratite"
Infecção moderada a grave, ou qualquer dos seguintes: - mau estado geral - idade ≤ 5 anos - má compliance - agravamento ou ausência de melhoria	**ceftriaxona** i.v. mais **trimetoprim + polimixina B** tópico	...	**Internar!** Se etiologia traumática, realizar profilaxia antitetânica com imunização	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: **vancomicina** i.v.

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia, pomada 3x/dia, duração 10-14 dias; **amoxicilina + ácido clavulânico** oral 500 mg 8/8 h (adultos), 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 tomas diárias (crianças), duração 10 dias; **cefaclor** oral 250-500 mg 8/8 h (adultos), 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 doses diárias, máx. 1 g/dia (crianças), duração 10 dias; **co-trimoxazole** oral 960-1440 mg 12/12 h (adultos), 120-480 mg 12/12 h (crianças), duração 10 dias; **ampicilina + sulbactam** i.v. 1,5-3 g 6/6 h (adultos), 100-200 mg/kg/dia divididos em 4 doses diárias (crianças), duração 10 a 14 dias; **ceftriaxona** i.v. 1-2 g 12/12 h (adultos), 100 mg/kg/dia divididos em 2 doses diárias (crianças), duração 10 a 14 dias; **vancomicina** i.v. 0,5-1 g 12/12 h (adultos), 40 mg/kg/dia divididos em 3-4 doses diárias (crianças), 15 mg/kg carga, depois 10 mg/kg (recém-nascidos).

Laceração palpebral

Uma das causas traumáticas mais frequentes nas crianças é a mordedura de cão na face, aumentando a probabilidade de infecções polimicrobianas associadas à flora oral canina, nomeadamente *Pasteurella multocida, Moraxella spp, Escherichia coli, Neisseria flavescens,* entre outros. A antibioterapia empírica nestes casos deve contemplar os agentes supracitados.[38]

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Laceração palpebral com globo ocular íntegro	**ciprofloxacina** ou **oxitetraciclina** tópico mais **flucloxacilina** oral ou **cefalexina** oral ou **cefradina** oral ou **amoxicilina + ácido clavulânico** oral	**gentamicina** ou **ácido fusídico** ou **cloranfenicol** tópico	Considerar profilaxia anti-tetânica com imunização. Se mordedura de animal, considerar vacinação anti-rábica!	Regra geral: se melhoria, não há necessidade de ajuste

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia, pomada 3x/dia ou ao deitar, duração 10 dias; **flucloxacilina** oral 250-500 mg 6/6 horas (adultos), ¼ a ½ dose (crianças); **cefalexina** oral 250-500 mg 12/12 h ou 8/8 h (adultos), 125-250 mg 12/12 h ou 8/8 h (crianças); **cefradina** oral 250-500 mg 6/6 h ou 500-1000 mg 12/12 h (adultos), 25-50 mg/kg/dia (crianças); **amoxicilina + ácido clavulânico** oral 500 mg 8/8 h (adultos), 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 tomas diárias (crianças), duração 10 dias;

Órbita

Dacrioadenite aguda infecciosa

É importante salientar que diversas formas de dacrioadenite integram síndromes de inflamação orbitária idiopática, incluindo os pseudotumores orbitários, não sendo sempre de etiologia infecciosa.

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Infecção bacteriana leve a moderada	**amoxicilina + ácido clavulânico** oral	**cefalexina** oral	...	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: **vancomicina** i.v.
Infecção bacteriana moderada a grave	**cefazolina** i.v.	...	**Internar!**	
Infecção vírica (ex.: parotidite epidémica, mononucleose infecciosa)	...	...	Sem necessidade de antibioterapia! Compressas frias e analgésicos q.b. Considerar corticoterapia sistémica!	

Esquemas posológicos: **amoxicilina + ácido clavulânico** oral 250-500 mg 8/8 h (adultos), 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 tomas diárias (crianças); **cefalexina** oral 250-500 mg 6/6 h (adultos), 25-50 mg/kg/dia divididos em 4 tomas diárias (crianças); **cefazolina** i.v. 1 g 8/8 h (adultos), 50-100 mg/kg/dia divididos em 3-4 doses diárias (crianças).

Celulite orbitária

O trabalho citado acima em "Celulite pré-septal", analisou igualmente os principais factores de risco para celulite orbitária, concluindo que o principal factor de risco para o grupo I (idades 6-16 anos) foi o trauma, e para o grupo II (idades 17-40 anos) foi a sinusite.[37] Não deve ser esquecido que a celulite orbitária pode surgir como complicação rara da cirurgia de estrabismo, independentemente da associação de sinusite.
Os doentes com proptose, dor ou limitação dos movimentos oculares têm um elevado risco de abcesso orbitário, necessitando de imagiologia urgente (TC), se bem que muitos doentes não apresentam estes predictores clínicos. As incidências de sépsis e de envolvimento intracraniano estão aumentadas neste grupo. A confirmar-se a presença de um abcesso orbitário, deve ser efectuada a drenagem cirúrgica.[39,40]

Celulite orbitária

Clínica	Atb empírica 1ª escolha	Atb empírica 2ª escolha	Notas	Atb definitiva após isolamento
Crianças (idade entre 1 mês – 13 anos)	**ceftriaxona** i.v. mais **vancomicina** i.v.	Atb 1ª escolha mais (se exposição corneana por proptose) **ofloxacina** ou **gentamicina** ou **cloranfenicol** tópico	**Internar!** Consultar Pediatria ou Infecciologia para ajustes posológicos (insuficiência hepática ou renal) Consultar ORL para ponderar drenagem cirúrgica dos seios perinasais Se TC mostrar abcesso orbitário, efectuar drenagem cirúrgica	Transição para antibioterapia oral: **amoxicilina + ácido clavulânico** ou **cefaclor** até completar total de 14 dias de antibioterapia sistémica
Adultos	**ceftriaxona** i.v. mais **vancomicina** i.v. mais (se cronicidade ou suspeita de anaeróbios) **metronidazol** i.v.			
Adultos alérgicos à penicilina/ cefalosporinas	Esquema 1: **vancomicina** i.v. mais **gentamicina** i.v. ou Esquema 2: **clindamicina** i.v. mais **gentamicina** i.v.			

Esquemas posológicos: aplicar 1 gota 4x/dia, pomada 3x/dia; a antibioterapia sistémica de largo espectro é necessária por via intravenosa por pelo menos 72 horas, seguida de antibioterapia oral por 7-10 dias; não exceder 4 g/ dia); **ceftriaxona** i.v. 1-2 g 12/12 h (adultos), 100 mg/kg/dia divididos em 2 doses diárias (crianças; máximo 4 g/ dia); **vancomicina** i.v. 1 g 12/12 h (adultos), 40 mg/kg/dia divididos em 2-3 doses diárias (crianças); **metronidazol** i.v. dose de carga 15 mg/kg na 1ª hora, dose de manutenção 7,5 mg/kg 6/6 h (adultos; não exceder 4 g/ dia); **gentamicina** i.v. 5 mg/kg 6/6 h (adultos); **clindamicina** i.v. 300 mg 6/6 h (adultos); **amoxicilina + ácido clavulânico** oral 250-500 mg 8/8 h (adultos), 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 tomas diárias (crianças de idade > 1 mês); **cefaclor** oral 250-500 mg 8/8 h (adultos), 20-40 mg/kg/dia divididos em 3 doses diárias (crianças de idade > 1 mês).

IV
Profilaxia da Infecção Pós-Operatória

Introdução

Nesta secção pretende-se ilustrar as diferentes formas de profilaxia antibiótica da infecção associada a cirurgia intra-ocular, nomeadamente as intervenções a desenvolver antes, durante e após o acto cirúrgico, no caso concreto da cirurgia de catarata. Os esquemas farmacológicos propostos reflectem os resultados descritos da literatura científica disponível actualmente. De notar que as orientações sugeridas podem ser aplicáveis a outros tipos de cirurgia intra-ocular.

Profilaxia da infecção pós-operatória na cirurgia de catarata

A endoftalmite após cirurgia de catarata é uma complicação rara mas devastadora. A prevalência de endoftalmite após cirurgia de catarata por facoemulsificação varia na literatura entre os 0,2% e os 0,3%. Tão baixa prevalência dificulta a realização de estudos que demonstrem a eficácia das medidas de prevenção.[41]
As medidas de assépsia e anti-sépsia actualmente adoptadas para a cirurgia de catarata permitiram reduzir a uma incidência muito baixa esta complicação, mas o seu carácter devastador e o prognóstico reservado fazem desta complicação uma das mais temidas pelos cirurgiões de catarata.
A prevenção da endoftalmite após cirurgia de catarata passa não só pelo conhecimento detalhado dos factores de risco associados, adoptando medidas de carácter técnico que minimizem esta complicação, mas também pelo conhecimento tão detalhado quanto possível dos agentes que lhe estão subjacentes, maioritariamente residentes na flora da conjuntiva, pálpebra e cílios do próprio paciente, e perfis farmacológicos (espectro de acção e farmacocinética) dos antibióticos que dispomos para lhes fazer frente.
A identificação de factores de risco pré e intra-operatórios foi desde sempre alvo de atenção preferencial no sentido de descobrir grupos de risco que pudessem ser alvo de medidas especificas de intervenção. Assim, com mais ou menos nível de evidência, foram identificados os paciente diabéticos e os imunodeprimidos como mais predispostos a este tipo de complicação. Entre os factores intra-operatórios foram sobretudo a existência de complicações cirúrgicas ou as cirurgias de segunda intenção as mais associadas a endoftalmite. Menos consensuais, os tipos de túnel ou a sua sutura e os materiais utilizados nas lentes intra-oculares.

A antibioprofilaxia da endoftalmite após cirurgia de catarata consiste na utilização de antibióticos per-operatórios dirigidos para os microorganismos mais prevalentes ou potencialmente mais devastadores.
As principais questões que se levantam são desde logo as que se prendem com o custo-benefício da sua utilização pré, peri e pós-operatória. Que substâncias devem ser utilizadas? As que demonstrem maior eficácia como armas terapêuticas ou aquelas cujo perfil nos permita utilizá-las sem comprometer as armas terapêuticas para situações mais graves?
Desde o consenso sobre cirurgia de catarata em 1995 que se aceita a utilização de antibióticos no líquido de perfusão e injecção subconjuntival em pacientes submetidos a cirurgia de catarata não complicada. Esta importante reunião reservou a utilização de antibióticos por via sistémica para os pacientes com cirurgia de catarata complicada. Estas recomendações foram amplamente aceites juntamente com a utilização de antibióticos tópicos no período pós-operatório.
Em 2002, um grupo de investigadores suecos verificou uma diminuição da prevalência da endoftalmite quando administrava na câmara anterior cefuroxima. Deste estudo fizeram parte mais de 150.000 cirurgias de catarata e a prevalência de endoftalmite foi de 0,053%, bem abaixo das prevalências até então descritas. Este mesmo estudo verificou o escasso benefício da utilização de antibióticos tópicos quando associada a injecção intracamerular de cefuroxima.
Em 2007, um grupo de estudos da ESCRS, que dois anos antes havia já desaconselhado a utilização de antibióticos por via sistémica ou no soro de perfusão, apresentou resultados de um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado onde se propôs estudar o real papel da cefuroxima intracamerular e dos antibióticos tópicos no período pós-operatório.[42]
Foram incluídos pacientes em 4 grupos diferentes. O primeiro grupo não foi submetido a qualquer forma de profilaxia

antibiótica. O segundo grupo foi submetido à injecção intracamerular de cefuroxima 1 mg em 0,1 ml de solução salina. O terceiro grupo foi submetido a antibioterapia tópica com levofloxacina 0,5% pré e pós-operatória. O quarto grupo foi submetido a ambas as medidas de antibioterapia.

A utilização de levofloxacina tópica a 0,5% diminuiu a prevalência de endoftalmite em 23% em relação ao grupo de controlo mas uma diminuição muito maior foi verificada no grupo submetido a administração intracamerular de cefuroxima (77% de redução da prevalência). A utilização simultânea das duas medidas profiláticas diminuiu a prevalência de endoftalmite em 85%.

Devido à baixa taxa de incidência de endoftalmite é difícil realizar estudos que demonstrem a eficácia de medidas profiláticas. O primeiro estudo que demonstrou o beneficio da utilização da quimioprofilaxia foi o estudo da ESCRS.[42]

Antibioterapia pré-operatória

A antibioterapia pré-operatória diminui a flora bacteriana na superfície ocular e na câmara anterior. A penetração do antibiótico na câmara anterior, apesar de ser um aspecto muito valorizado no perfil farmacocinético dos antibióticos, não está significativamente associada a diminuição da taxa de incidência de endoftalmite pós-operatória. A aplicação de antibiótico pré-operatória 1 a 3 dias antes da cirurgia é mais eficaz na redução da flora da superfície ocular do que a aplicação apenas no dia da cirurgia.[43]

Existem alguns pequenos estudos que reportam aumento da taxa de incidência de endoftalmite associada à antibioterapia pré-operatória. Tal seria devida a uma selecção de microorganismos resistentes. Estes estudos servem de argumento para a escolha preferencial de aminoglicosídeos nesta fase da quimioprofilaxia.[44]

Antibioterapia intra-operatória

A antibioterapia intra-operatória tem por objectivo a diminuição do número de bactérias na câmara anterior durante a cirurgia de catarata.
A administração subconjuntival de aminoglicosídeos e de cefuroxima, embora popular nalguns países, não provou ainda a sua eficácia na diminuição da incidência de endoftalmite.
O estudo do Grupo da ESCRS foi o primeiro a confirmar a eficácia da antibioterapia intra-operatória na diminuição a incidência de endoftalmite após cirurgia de catarata. A utilização de cefuroxima intracamerular, apesar de ter diminuído muito significativamente a incidência de endoftalmite, não é isenta de riscos. Existem os riscos de contaminação ou erros de diluição nas preparações. A cefuroxima não é activa sobre os Enterococcus que podem representar uma percentagem significativa de agentes envolvidos.[45]
A utilização generalizada da cefuroxima intracamerular na cirurgia de catarata tem ainda suscitado a preocupação de poder facilitar a emergência de estirpes resistentes.
A comercialização de quinolonas de quarta geração permite perspectivar uma nova fase na profilaxia antibiótica da cirurgia de catarata. O seu espectro de acção mais alargado e o seu duplo alvo de acção podem constituir uma mais-valia na profilaxia de endoftalmite. Não existem no entanto estudos concludentes comparando a administração tópica destes agentes (gatifloxacina e moxifloxacina) e a administração intracamerular de cefuroxima.[46]
A administração intracamerular de moxifloxacina, apesar de ser um procedimento off-label, tem ganho adeptos, existindo alguns trabalhos publicados que defendem a sua aplicação. A ausência de conservantes permite a introdução do antibiótico na câmara anterior sem manipulação. O seu espectro de acção mais

alargado, com melhor cobertura sobre os Gram positivos, e a sua acção bactericida mais rápida, têm sido outros argumentos importantes a favor deste procedimento.[47]
Por outro lado, existem um grupo não desprezível de pacientes, que por história de reacção alérgica à penicilina, não deve ser submetido à injecção intracamerular de cefuroxima. Neste grupo parece ser particularmente útil a utilização de moxifloxacina intracamerular.[47]
A utilização intracamerular de moxifloxacina parece ser inócua para o endotélio corneano e retina, porém estas evidências carecem de comprovação por um estudo prospectivo randomizado.[46,47]
A utilização de moxifloxacina e/ou vancomicina na profilaxia da endoftalmite após a cirurgia de catarata levantam sempre a questão do custo/ beneficio. Será que é necessária a utilização dos antibióticos mais eficazes na profilaxia de uma complicação, que apesar de grave, é de baixa incidência com os procedimentos actualmente utilizados? A emergência de resistências para estes antibióticos, que deveriam constituir-se como reserva para infecções graves é sempre uma preocupação presente.

Antibioterapia pós-operatória

A antibioterapia pós-operatória tem como objectivo a diminuição do número de bactérias na superfície ocular até à cicatrização das incisões operatórias.

Apesar de generalizada, a antibioterapia tópica pós-operatória é um procedimento que carece ainda de alguma evidência cientifica quanto à sua eficácia. Os estudos mais recentes realizados com a aplicação tópica das quinolonas de 4ª geração parecem apontar no sentido de uma diminuição da incidência de endoftalmite após cirurgia de catarata.

A primeira tentativa de sistematizar este tipo de utilização dos antibióticos foi feita pelo grupo de estudos da ESCRS que utilizava levofloxacina 0,5% 4 vezes por dia durante 6 dias. A utilização de levofloxacina ou ofloxacina constituem a prática mais corrente e a sua utilização por períodos superiores a 6 dias não parece constituir-se em beneficio acrescido. Nos EUA, a prática mais adoptada é a aplicação tópica de quinolonas de quarta geração (gatifloxacina e moxifloxacina) durante 7 dias após a cirurgia de catarata.[48]

A utilização em grande escala de quinolonas tópicas tem levantado a questão da emergência de microorganismos resistentes. Nesta perspectiva tem aumentado o número de defensores da utilização de um segundo antibiótico tópico, com diferente mecanismo de acção, sendo neste caso de preferir os aminoglicosídeos.[49]

A utilização de antibióticos sistémicos na prevenção da endoftalmite após a cirurgia de catarata é uma prática que carece de evidência cientifica que a sustente. Para além dos custos envolvidos, a questão da emergência de microorganismos resistente é ainda mais relevante. A sua utilização reserva-se para cirurgias complicadas e o grupo de antibióticos de eleição é o das quinolonas pela sua maior penetração ocular.[41,44]

Não existe um esquema de antibioterapia pós-operatória *standard* que seja sustentado por evidência cientifica inquestionável. Sendo assim pensamos que os esquemas devem respeitar apenas alguns princípios gerais. Deve ser escolhida uma quinolona tópica para antibiótico de primeira linha. A sua aplicação tópica deve ser feita por um período de 6 a 10 dias 4 a 5 vezes por dia. Períodos mais longos não parecem trazer beneficio e aumentam o risco de emergência de resistências. Nunca deve ser diminuída a frequência de utilização pela mesma razão anteriormente aludida. A escolha de um segundo antibiótico não está demonstrada que diminua a emergência de resistências embora seja aceitável. Neste caso é mandatória a associação de um grupo diferente, de preferência um aminoglicosídeo.
A endoftalmite após cirurgia de catarata é uma complicação rara porém devastadora na maioria dos casos. A sua profilaxia passa pela utilização cuidadosa de antibioterapia mas sobretudo pela adopção de medidas de assépsia e anti-sépsia cuidadosas. Não devemos ignorar que estas (aplicação de iodopovidona) eram até há pouco tempo a única medida comprovadamente eficaz.[50]

V

Farmacologia da Antibioterapia Ocular

Classificação indexada por grupo farmacoterapêutico, DCI e formulação comercial

Introdução

Nesta secção procede-se à descrição da farmacologia geral das principais famílias de compostos antimicrobianos, com referência particular à actuação terapêutica de cada fármaco de acordo com a evidência actual, aos mecanismos de acção, à farmacocinética e aos aspectos toxicológicos. São colocadas em destaque as aplicações em Oftalmologia e as formulações comerciais disponíveis em Portugal.

Organização geral

1. ANTIBACTERIANOS

1.1. Penicilinas

– *Benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina:* Penicilina G
– *Aminopenicilinas:* Amoxicilina, Ampicilina
– *Isoxazolilpenicilinas:* Flucloxacilina
– *Penicilinas anti-Pseudomonas:* Piperacilina
– *Amidinopenicilinas:* Pivmecilinam

1.2. Cefalosporinas

– *Cefalosporinas de 1ª. Geração:* Cefadroxil, Cefatrizina, Cefazolina, Cefradina
– *Cefalosporinas de 2ª. Geração:* Cefaclor, Cefeprozil, Cefonicida, Cefoxitina, Cefuroxima
– *Cefalosporinas de 3ª. Geração*: Cefditoreno, Cefixima, Cefodizima Sódica, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftibuteno, Ceftizoxima, Ceftriaxona

1.3. Outros beta-lactâmicos:

– *Monobactamos:* Aztreonam
– *Carbapenemes:* Imipenem + Cilastatina
– *Associações de penicilinas c/ inibid. lactamases beta:* Amoxicilina + Ácido Clavulânico, Piperacilina + Tazobactam

1.4. Cloranfenicol e tetraciclinas: Cloranfenicol, Doxiciclina, Minociclina, Tetraciclinas (Clorotetraciclina, Oxitetraciclina)

1.5. Aminoglicosídeos: Amicacina, Bacitracina + Neomicina, Estreptomicina + Neomicina, Framicetina, Gentamicina, Neomicina, Netilmicina, Tobramicina

1.6. Macrólidos: Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina, Espiramicina, Roxitromicina, Telitromicina

1.7. Sulfonamidas e suas associações: Sulfacetamida, Sulfadiazina, Sulfametoxazol + Trimetoprim (= Cotrimoxazol)

1.8. Quinolonas: Besifloxacina, Ciprofloxacina, Gatifloxacina, Levofloxacina, Lomefloxacina, Moxifloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina

1.9. Outros antibacterianos: Ácido Fusídico, Bacitracina, Clindamicina, Espectinomicina, Fosfomicina, Linezolida, Lincomicina, Metronidazol, Teicoplanina, Tinidazol, Vancomicina

2. ANTIFÚNGICOS

Anidulafungina, Anfotericina B, Caspofungina, Cetoconazol, Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Micafungina, Natamicina, Nistatina, Posaconazol, Terbinafina, Voriconazol

3. ANTIVÍRICOS

Aciclovir, Brivudina, Ganciclovir, Lamivudina, Oseltamivir, Penciclovir, Ribavirina, Valaciclovir, Valganciclovir, Zanamivir

4. ANTIPARASITÁRIOS

Metronidazol, Secnidazol, Tinidazol

5. OUTROS ETIOTRÓPICOS (Anti-sépticos e desinfectantes)

Cetrimida, Cloro-hexidina, Iodopovidona, Peróxido de Hidrogénio

1. Antibacterianos

Beta-lactâmicos

As penicilinas e as cefalosporinas são exemplos de antibióticos beta-lactâmicos. Actuam na parede celular das bactérias, onde existem receptores específicos (PBP ou "penicillin-binding proteins") aos quais se ligam, impedindo as ligações de transpeptidação que estabilizam o peptidoglicano da parede bacteriana (mureína). Nas concentrações habituais são bactericidas.[1]
Apresentam boa distribuição tecidular e difusão optimizada para o sistema nervoso central, incluindo o globo ocular, se coexistir um processo inflamatório que aumente a permeabilidade vascular.[3]
São pouco tóxicos e bem tolerados, exceptuando-se as reacções de hipersensibilidade (embora raras), que podem ser "cruzadas" entre o grupo, isto é, quando há alergia a um fármaco aumenta a probabilidade de também existir para qualquer outro elemento do grupo.[1]

1.1. Penicilinas

■ PENICILINA G

Também conhecida como benzilpenicilina, é obtida do fungo *Penicillium notatum* e *P. crysogenum*, com vasto espectro de acção no passado, sendo hoje susceptível à generalidade das penicilinases ou beta-lactamases produzidas pelas bactérias.[1]
É administrada por via parentérica (intramuscular, intravenosa).
O espectro de acção compreende essencialmente *Streptococcus, Neisseria,* espiroquetas e diversos anaeróbios (existentes acima do diafragma). Todavia, o desenvolvimento de resistências tem sido a maior limitação ao seu espectro de acção.
Tem hoje interesse terapêutico reservado às infecções por *Streptococcus* e à sífilis[1] – é nesta última que a penicilina G se destaca no tratamento de patologia ocular, sendo o fármaco de

primeira escolha para sífilis e doença ocular por sífilis, nomeadamente queratite intersticial, episclerite, esclerite, iridociclite (granulomatosa e não granulomatosa), coriorretinite, papilite, vasculite retiniana, descolamento exsudativo da retina, entre outros. A penicilina G está também indicada topicamente na infecção dos canalículos lacrimais por *Actinomyces israelli*.[6]
O principal efeito adverso da penicilina G é a hipersensibilidade, originada sobretudo pelo seu metabolito antigénico, o ácido peniciloico, com tendência à formação de haptenos. A hipersensibilidade tende a ser cruzada entre os vários beta-lactâmicos (excepto o aztreonam), estendendo-se, em menor grau, às cefalosporinas.[3]
A penicilina V, de espectro de acção semelhante mas administrada por via oral, está hoje em desuso face à maior versatilidade das aminopenicilinas.[1]

Isoxazolilpenicilinas

■ FLUCLOXACILINA

É uma penicilina caracterizada por resistência às beta-lactamases estafilocócicas.[1]
É administrada por via oral.
O espectro de acção das isoxazolepenicilinas compreende essencialmente o género *Staphylococcus* (se sensíveis à meticilina). Têm interesse terapêutico nas infecções estafilocócicas dos tecidos moles (foliculite palpebral, hordéolo, celulite pré-septal e orbitária).[6]

Penicilinas de espectro alargado

■ AMOXICILINA

É uma aminopenicilina de espectro de acção mais vasto que o da penicilina G, mas também é sensível a diversas beta-lactamases.[1]
A amoxicilina é habitualmente administrada por via oral, sendo a ampicilina preferida para as vias parentéricas, nomeadamente a intravenosa.

O espectro de acção abrange os organismos sensíveis à penicilina G, com maior actividade do que esta contra *Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae* não produtor de beta-lactamases (70-90% das estirpes), *Proteus mirabilis, Escherichia coli e Helicobacter pylori.*[51]
Tem interesse terapêutico sobretudo em associação a inibidores das beta-lactamases.

Associações de penicilinas com inibidores das lactamases beta

■ AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO

A adição de um inibidor das beta-lactamases pode proteger da acção das penicilinases (ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam).[1]
A associação de amoxicilina com ácido clavulânico é administrada habitualmente por via oral.
O espectro de acção engloba muitas estirpes de *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus, Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, *Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi*, alguns *Enterococcus, Escherichia coli, Klebsiella* e *Proteus*.[51]
A associação tem interesse terapêutico no tratamento de infecções por estirpes de *Streptococcus pneumoniae* sensíveis a penicilinas e estirpes de *Haemophilus influenzae* produtoras de penicilinases, em casos de celulite préseptal e orbitária, dacrioadenite e dacriocistite, entre outras.[6]

1.2. Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos obtidos do fungo *Cephalosporum acremonium* e encerram na sua estrutura molecular um anel beta-lactâmico.[1]
Uma regra geral a ter em conta com este grupo de antibióticos betalactâmicos é a seguinte: quanto mais elevada a geração, maior é a actividade contra bactérias Gram negativas por

estabilidade crescente face às beta-lactamases produzidas por estas bactérias, sendo progressivamente menor a acção contra bactérias Gram positivas. A cefepima, considerada inadequadamente uma cefalosporina de quarta geração, caracterizada por actividade importante sobre *Pseudomonas* e *Enterobacter,* não está formalmente indicada em Oftalmologia.[3]
Todas as cefalosporinas são inactivas contra os géneros *Listeria* e *Enterococcus*. Tal como a generalidade dos beta-lactâmicos são antibióticos bactericidas.[1]

Primeira geração

O espectro de acção destas cefalosporinas é semelhante ao das aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina), com acção eficaz sobre Gram positivos em geral, mas com maior actividade sobre *Staphylococcus* (tal como as isoxazolepenicilinas) e menor actividade sobre *Haemophilus*.[1]
Como exemplos refiram-se a cefradina, o cefadroxil, a cefalexina e a cefazolina.
Têm utilização comum por via tópica, preparadas como colírios fortificados, na terapêutica da queratite,[11] associadas em geral a aminoglicosídeos.[26]
A cefalexina e a cefradina oral podem ser usadas na terapêutica do hordéolo resistente ao tratamento tópico convencional, na patologia traumática das pálpebras e na profilaxia da infecção operatória.[6] Relativamente a este último ponto, alguns trabalhos ensaiaram a utilização de cefazolina intracamerular na profilaxia da endoftalmite pós-cirurgia da catarata, tendo sido observada uma redução da incidência daquela infecção, associada a boa tolerabilidade.[52,53]

Segunda geração

O seu espectro de acção é semelhante ao das associações de aminopenicilinas com inibidores das beta-lactamases (ex.: amoxicilina + clavulanato), destacando-se uma maior actividade

sobre bactérias Gram negativas, entre as quais estirpes de *Haemophilus e Serratia*, e sobre bactérias anaeróbias (ex.: *Bacteroides fragilis*).[1]

São exemplos de cefalosporinas de segunda geração a cefuroxima, a cefoxitina e o cefaclor.

A cefoxitina ou o cefaclor oral podem ser usados no tratamento da dacriocistite ou celulite pré-septal pouco graves. A cefuroxima i.v. é utilizada nos casos de celulite pré-septal moderados a graves. A cefuroxima tem ainda sido utilizada por via intracamerular na profilaxia da endoftalmite pós-cirurgia intra-ocular, após evidências recentes[54,55] terem demonstrado que a sua administração naquelas circunstâncias (ex.: facoemulsificação) diminui a incidência de endoftalmite,[56] para além da inocuidade que apresenta para segmento posterior.[57] As questões levantadas sobre o risco de hipersensibilidade cruzada da cefuroxima em doentes alérgicos à penicilina não parecem actualmente muito relevantes, considerando a grande improbabilidade deste fenómeno com a administração tópica.[45]

Terceira geração

Estas cefalosporinas constituem um grupo de antibacterianos de amplo espectro, úteis em múltiplas situações clínicas. Representam um grupo muito heterogéneo. Têm em geral a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, estando indicadas no tratamento da meningite bacteriana (excepto se causada por *Listeria monocytogenes*, caso em que é necessário associar a ampicilina).[51]

São exemplos a ceftriaxona, a cefotaxima, a ceftazidima, a ceftizoxima, a cefixima, o cefprozil e o ceftibuteno.

Estão em geral disponíveis para administração parentérica, à excepção da cefixima e do ceftibuteno, que podem ser utilizados por via oral. A ceftriaxona tem a maior semivida das cefalosporinas, possibilitando a administração em dose única diária.[3]

O espectro de acção destes compostos revela excelente actividade contra bactérias Gram negativas, com actividade razoável sobre Gram positivas, em face de uma maior estabilidade face às beta-lactamases que as outras cefalosporinas. A ceftriaxona, cefotaxima e ceftizoxima mantêm alguma cobertura sobre Gram positivos. A ceftazidima é o fármaco de escolha para *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto a ceftriaxona é a cefalosporina de escolha nas infecções pelo género *Neisseria*.[1]
Em Oftalmologia, as cefalosporinas de terceira geração têm interesse na terapêutica da celulite orbitária (ceftriaxona), da endoftalmite (ceftazidima em associação à vancomicina) e da patologia da superfície ocular por *Neisseria gonorrhoeae* (conjuntivite, *ophthalmia neonatorum*, queratite), caso em que deve ser utilizada a ceftriaxona i.m./i.v. (podendo ser seguida por terapêutica oral com cefixima), devendo ser também tratado o parceiro sexual ou a mãe no caso de um lactente. Em casos pouco graves, a cefixima por via oral é uma alternativa.[6]

1.3. Outros beta-lactâmicos

■ PIPERACILINA, MECILINAMO, AZTREONAM, CARBAPENEMES

Os antibióticos lactâmicos-beta de espectro alargado supracitados caracterizam-se por resistirem a diferentes tipos de beta-lactamases, exibindo assim acção sobre diversos organismos resistentes à penicilina G e outras de menor espectro de acção. Alguns deles estão disponíveis em associação a inibidores das beta-lactamases (piperacilina + tazobactam). A maioria destes compostos é fornecida por via parentérica.[51]
Não são utilizados actualmente no tratamento de patologia da superfície ocular, essencialmente por sobreposição de indicações com compostos de espectro de acção mais estreito.

1.4. Cloranfenicol e tetraciclinas

■ CLORANFENICOL

O cloranfenicol é um fármaco isolado originalmente do *Streptomyces venezuelae*, sendo actualmente de produção sintética. Actua por inibição da síntese proteica ligando-se à subunidade ribossómica 50S.[1] Caracteriza-se por um espectro de acção vasto (Gram positivos e negativos, anaeróbios, *Mycoplasma, Rickettsia*, entre outros). Têm sido descritas resistências crescentes entre as *Enterobacteriaceae, Pseudomonas* e micobactérias.[3]

É utilizado essencialmente por via tópica dada a sua boa penetração ocular e a toxicidade sistémica que ocasiona (anemia aplástica com incidência estimada em 1/20.000.000 casos). Encontra-se disponível também em associação a esteróides como a prednisolona e medroxiprogesterona e a vasoconstritores como a tetrizolina.[2]

A não recomendação da utilização de cloranfenicol em crianças prende-se com a descrição clássica de efeitos adversos graves, como a anemia aplástica ou a agranulocitose,[58,59] observados nos primeiros anos após a sua introdução no mercado, mas que não têm sido relatados recentemente para as formulações tópicas, sendo que muitos autores o descrevem como um fenómeno não provado ou de associação duvidosa.[60] Alguns trabalhos mostraram inclusivamente que a supressão medular reversível (toxicidade mais comum) se relaciona com valores séricos inatingíveis por aplicação tópica.[61] Pelo exposto, para esta via de administração não tem sido preconizada a realização de hemograma periódico com contagem de leucócitos e plaquetas para despistar a ocorrência de aplasia medular.[3]

NOTA: A informação constante das Tabelas seguintes foi retirada do sítio do INFARMED (www.infarmed.pt), acedido em 06 de Abril de 2010.

Contudo, parece existir consenso na contra-indicação formal do cloranfenicol em prematuros e recém-nascidos pelo risco de "síndrome cinzento do recém-nascido".[1]
Em Oftalmologia, o cloranfenicol está indicado no tratamento de infecções superficiais (blefarites e conjuntivites) e úlceras da córnea de origem bacteriana em caso de falta de resposta aos antibióticos de primeira escolha ou quando a sensibilidade do agente infeccioso o justifique.[2]

Formulações tópicas de **Cloranfenicol**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM*
10 mg/g	Clorocil	Pomada oftálmica	Bisnaga 5 g	Edol
8 mg/ml	Clorocil	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Edol
10 mg/g	Micetinoftalmina	Pomada oftálmica	Bisnaga 9 g	Davi II
5 mg/ml	Micetinoftalmina	Colírio, sol.	Frasco conta-gotas 5 ml	Davi II

* AIM – Autorização de Introdução no Mercado.

Formulações tópicas de **Cloranfenicol + Prednisolona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
10 mg/g + 2,5 mg/g	Predniftalmina	Pomada oftálmica	Bisnaga 9 g	Davi II

■ TETRACICLINAS

As tetraciclinas são obtidas de estirpes de *Streptomyces* e são consideradas tradicionalmente como os antibacterianos de espectro mais vasto (activas sobre a maioria das bactérias Gram positivas e negativas, incluindo os géneros *Brucella, Francisella* e *Yersinia*, bem como *Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia*, espiroquetas, micobactérias e alguns protozoários).[51]
Actuam por inibição da síntese proteica bacteriana ligando-se à subunidade ribossómica 30S, apresentando espectros de acção e resistência semelhantes.[3]

São substâncias muito reactivas, todas quimicamente semelhantes, que têm tendência a formar quelatos com catiões com consequente inactivação, dos quais o mais significativo é o cálcio (as tetraciclinas mais utilizadas actualmente por via sistémica, como a doxiciclina e a minociclina, são quase desprovidas deste efeito). São habitualmente distinguidas quanto às características farmacocinéticas após administração sistémica em tetraciclinas de acção curta (tetraciclina), de acção intermédia e de acção longa (doxiciclina).[1]
A utilização clínica das tetraciclinas tem sido também progressivamente limitada pelas resistências bacterianas crescentes. A ausência de eficácia clínica ou o resultado do antibiograma podem levar à utilização de associações com outros antibacterianos ou à sua substituição.[2]
São fármacos de primeira escolha em algumas situações, nomeadamente nas infecções da superfície ocular por *Chlamydia* (bactéria de crescimento intracelular obrigatório, sem autonomia de metabolismo), indicação que partilham com os macrólidos (azitromicina).
Para a erradicação desta bactéria é necessário terapêutica oral (doxiciclina, minociclina) como complementar da terapêutica tópica (oxitetraciclina).
As tetraciclinas são ainda dotadas de acção imunomoduladora e diminuem a produção de lipases bacterianas com melhoria do perfil lipídico do filme lacrimal. Tal facto referencia-as como antibióticos de primeira escolha, por via tópica e oral, no tratamento da blefarite anterior e seborreica e na meibomite (idiopática ou no contexto de acne rosácea) e em outras situações inflamatórias crónicas das pálpebras, como o chalázio. Diversos estudos demonstraram a eficácia destes compostos no controlo dos sintomas na acne rosácea e no aumento do tempo de rotura do filme lacrimal na acne rosácea e meibomite, contribuindo desta forma para a diminuição das manifestações de olho seco.[30]

Qualquer destas situações pode ser tratada com doxiciclina oral 100 mg em duas administrações diárias durante quatro a seis semanas com redução gradual da dose.[6] A recorrência é, contudo, frequente. Os efeitos adversos oculares associados à terapêutica crónica incluem miopia, fotofobia, diplopia e pseudotumor orbitário, reacções que são raras e reversíveis. Estão também descritas reacções de hipersensibilidade, quelação do cálcio (com má formação dentária e óssea), fotossensibilidade e interacções medicamentosas relevantes (ex.: varfarina, anticoncepcionais orais).[2]
Pelo exposto, as tetraciclinas estão contra-indicadas, por qualquer via de administração, na gravidez, lactação e em crianças até aos 8 anos de idade.

Formulações tópicas de **Oxitetraciclina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
5 mg/g	Terricil	Pomada oftálmica	Bisnaga 5 g	Edol

1.5. Aminoglicosídeos

A estreptomicina foi o primeiro aminoglicosídeo isolado de uma estirpe de *Streptomyces griseus.* Diversos outros aminoglicosídeos foram obtidos por processos de semi-síntese. Constituem um grupo de moléculas catiónicas polivalentes que inibem a síntese proteica bacteriana ligando-se às subunidades 30S e 50S dos ribossomas (a estreptomicina liga-se apenas à subunidade 30S).[1] Dado serem substâncias extremamente polares, atravessam com dificuldade as membranas biológicas.[3]
Outros exemplos destes compostos incluem a gentamicina, a tobramicina, a neomicina, a amicacina e a framicetina.
O seu espectro de acção compreende sobretudo bactérias Gram negativas aeróbias *(P. aeruginosa, Proteus, Klebsiella, E. coli, Enterobacter, Serratia*, etc.), podendo ser também utilizados em

associação a beta-lactâmicos ou à vancomicina em infecções por bactérias Gram positivas *(Streptococcus viridans, Enterococcus)* para obtenção de um efeito sinérgico.[11] Demonstram eficácia sobre diversas estirpes de *Staphylococcus* embora não sejam usados com frequência nesta indicação.[1]A actividade antituberculosa da estreptomicina e amicacina releva-lhes hoje um lugar como agentes de segunda linha no tratamento daquela infecção.

Diversos bacilos Gram negativos têm apresentado resistências crescentes aos aminoglicosídeos. A resistência cruzada entre aminoglicosídeos é frequentemente completa (inactivação por enzimas bacterianas), sendo a amicacina o fármaco menos sujeito a este fenómeno, pelo que pode ser considerado um antibiótico de reserva. A ausência de eficácia clínica dos aminoglicosídeos ou o resultado do antibiograma podem levar à utilização de associações com outros antibacterianos ou à sua substituição.[51]

Utilizam-se com frequência por via tópica, e caracteristicamente possuem uma má penetração ocular. A administração simultânea com uma penicilina subconjuntival pode levar à inactivação do aminoglicosídeo.[1] Quando há necessidade de administração sistémica devem preferir-se as vias parentéricas (i.m., i.v.), uma vez que há pouca absorção pelo tracto gastrointestinal.[2]

Os aminoglicosídeos são causa frequente de toxicidade corneana com epiteliopatia punctata, regeneração epitelial deficiente, úlceras de córnea e toxicidade conjuntival (quemose, hiperemia, necrose), efeitos este em geral pouco graves e apenas em tratamentos de duração superior a uma semana (mais marcados com a neomicina). São raras as reacções alérgicas à gentamicina, mas cerca de 50% dos doentes que apresentam alergia à neomicina podem apresentá-la à gentamicina. Não é recomendado o uso intraocular de aminoglicosídeos, visto que a injecção intravítrea está associada a isquemia retiniana grave e edema macular cistóide.[55] Na mesma linha, a utilização de aminoglicosídeos por via intracamerular na profilaxia da endoftalmite pós-

operatória não é aconselhada, quer pelo risco de toxicidade referido, quer pelo espectro antibacteriano menos adequado.[48]
O uso de associações tópicas de antibacterianos a fármacos com acção anti-inflamatória (corticosteróides e anti-inflamatórios não-esteróides) ou vasoconstritora (aminas simpaticomiméticas) é prática comum, que no entanto deve ser limitada a situações particulares (ex.: profilaxia de afecções pósoperatórias), dada a escassez de estudos que suportem os benefícios destas associações.[2]
As formas sistémicas exibem os efeitos adversos clássicos de nefrotoxicidade, ototoxicidade e bloqueio da transmissão neuromuscular (acção curarizante). A toma única diária demonstrou minimizar estes efeitos.[1]
Referem-se abaixo os aminoglicosídeos de utilização mais frequente em Oftalmologia.

■ GENTAMICINA

Este aminoglicosídeo encontra-se disponível para aplicação oftálmica sob a forma de colírio e pomada.
A gentamicina está indicada no tratamento de infecções superficiais (blefarites e conjuntivites) ou de úlceras da córnea de origem bacteriana.[26] A sua utilização tem como objectivo encurtar o tempo de doença bem como prevenir a infecção secundária de outros tecidos ou limitar o contágio entre indivíduos. Entre os agentes mais frequentes de conjuntivite contam-se o *S. epidermidis* e o *S. aureus*, em 50% dos casos, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e outros Gram negativos. Os diversos agentes Gram positivos e negativos causadores de conjuntivite mantêm sensibilidade aceitável à gentamicina conferindo-lhe a indicação de agente de primeira escolha para o tratamento da infecção.[6]
Pode ser utilizada empiricamente no tratamento de úlceras de córnea hipopiónicas quando associada a uma cefalosporina ou uma quinolona.[3] A utilização da gentamicina em úlceras de

córnea extensas e/ ou centrais apresenta a limitação de as soluções comerciais não serem suficientemente enriquecidas para a gravidade da situação. Tais doentes devem ser internados e a gentamicina preparada a partir de soluções parentéricas, originando um colírio fortificado, ministrado inicialmente em dose e intervalo de carga e posteriormente em dose e intervalo de manutenção.[6]

Formulações tópicas de **Gentamicina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/g	Ophtagram	Pomada oftálmica	Bisnaga 5 g	Bausch &Lomb
3 mg/ml	Ophtagram	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Bausch &Lomb
3 mg/g	Gentocil	Pomada oftálmica	Bisnaga 3,5 g	Edol
3 mg/ml	Gentocil	Colírio, sol.	Frasco conta-gotas 5 ml	Edol

Formulações tópicas de **Gentamicina + Indometacina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3000 U.I./ml + 1 mg/ml	Indobiotic Unidose	Colírio, sol.	Unidoses (20) 0,35 ml	Bausch & Lomb
3000 U.I./ml + 1 mg/ml	Indobiotic	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Bausch & Lomb

Formulações tópicas de **Gentamicina + Dexametasona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/g + 0,3 mg/g	Dexamytrex	Pomada oftálmica	Bisnaga 3 g	Angelini
3 mg/g + 1 mg/g	Dexamytrex Ophtiole	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Angelini

Formulações tópicas de **Gentamicina + Dexametasona + Tetrizolina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/ml + 1 mg/ml + 0,5 mg/ml	Colircusi Gentadexa	Colírio, sol.	Frasco 10 ml	Alcon

■ TOBRAMICINA

A tobramicina tem espectro de acção e indicações terapêuticas semelhantes às da gentamicina, encontrando-se especialmente preconizada nas úlceras da córnea em que se suspeite da presença de *Pseudomonas aeruginosa* (ex.: portadores de lentes de contacto).[6] É igualmente popular, pela sua boa tolerabilidade, nas infecções da superfície ocular em crianças.
Está disponível para administração tópica isolada ou em associação à dexametasona.

Formulações tópicas de **Tobramicina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/g	Tobrex	Pomada oftálmica	Bisnaga 5 g	Alcon
3 mg/ml	Tobrex	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Alcon

Formulações tópicas de **Tobramicina + Dexametasona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/ml + 1 mg/ml	Tobradex	Colírio, susp.	Frasco conta-gotas 5 ml	Alcon

■ NEOMICINA

A neomicina tem espectro de acção sobreponível ao dos restantes aminoglicosídeos, sendo no entanto o único do grupo recomendado no tratamento de queratites causadas por *Acanthamoeba*.[6]
As formulações de neomicina disponíveis em Portugal encontram-se sobretudo associadas a outros antibióticos ou corticosteróides.
Refira-se ainda que a neomicina é o aminoglicosídeo que exibe com maior frequência reacções alérgicas (5%), toxicidade conjuntival e corneana (edema e hiperemia conjuntival e epiteliopatia punctata da córnea em até 50% dos casos).[1]

Formulações tópicas de **Neomicina + Dexametasona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
5 mg/ml + 1 mg/ml	Dexaval O	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Tecnifar

Formulações tópicas de **Neomicina + Fluorometolona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3,5 mg/ml + 1 mg/ml	FML Neo	Colírio, susp.	Frasco conta-gotas 5 ml	Allergan

Formulações tópicas de **Neomicina + Prednisolona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3.500 U.I./ml + 2,5 mg/ml	Neo-Davisolona	Colírio, sol.	Frasco conta-gotas 10 ml	Davi II

Outros aminoglicosídeos

A **amicacina** foi o primeiro aminoglicosídeo semi-sintético. A sua estrutura química permite uma maior resistência à inactivação por enzimas bacterianas, sendo o que menos tendência tem à resistência cruzada, tornando-se o fármaco de eleição para o tratamento de infecções por bacilos Gram negativos aeróbios com resistência conhecida à neomicina, tobramicina ou gentamicina.[1] É ainda útil nas infecções por *Mycobacteria* atípicas e *Nocardia* (exemplo da queratite). Possui toxicidade semelhante à dos outros aminoglicosídeos. Não está de momento disponível em Portugal para aplicação tópica, podendo ser preparada como colírio fortificado.[2]

A **framicetina** é um aminoglicosídeo de introdução mais recente e com espectro de acção e indicações terapêuticas sobreponíveis aos dos restantes membros do grupo.[3] Tal como a neomicina, caracteriza-se por elevada toxicidade sistémica pelo que está disponível apenas para aplicação tópica e, em Portugal, em associação fixa com a dexametasona.

Formulações tópicas de **Framicetina + Dexametasona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular daAIM
3150 U.I./g + 1 mg/g	Frakidex	Pomada oftálmica	Bisnaga 5 g	Bausch & Lomb
6300 U.I./ml + 1 mg/ml	Frakidex	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Bausch & Lomb

■ ESPECTINOMICINA

A espectinomicina é quimicamente um aminociclitol, molécula aparentada com os aminoglicosídeos, com eles partilhando o mecanismo de acção e a farmacocinética, sendo caracterizada pela sua excelente actividade sobre a *Neisseria gonorrhoeae.* Apresenta actividade sobre diversos outros géneros Gram negativos e positivos, não aproveitada clinicamente.[3]
É dotada de semivida longa e os principais efeitos adversos consistem em nefrotoxicidade e anemia.[3]
Está indicada por via parentérica (toma única i.m.) nas infecções por *N. gonorrhoeae* em doentes alérgicos aos beta-lactâmicos, apresentando-se como uma mais-valia num momento em que a resistência daquela bactéria à ciprofloxacina tem vindo a aumentar.[3,12,19]
Não se encontra disponível em Portugal.

1.6. Macrólidos

Este grupo de antibacterianos obtém a sua designação de um anel lactónico macrocítico na estrutura química, actuando por inibição da síntese proteica bacteriana ligando-se à subunidade 50S dos ribossomas, sendo considerados bacteriostáticos.[1]
Têm-se como exemplos a eritromicina, a claritromicina e a azitromicina. São dotados de toxicidade reduzida visto possuírem fraca afinidade para os ribossomas das células de mamíferos.[3]

O espectro de acção, algo heterogéneo entre os vários macrólidos, compreende grande número de bactérias Gram positivas (cocos incluindo *Streptococcus, Staphylococcus aureus* sensível à meticilina, e bacilos como *Corynebacterium*) e algumas bactérias Gram negativas, nomeadamente *Neisseria, Campylobacter, Bordetella, Legionella*. A actividade sobre *Haemophilus influenzae* é variável entre os diferentes compostos. Têm ainda acção sobre os géneros *Treponema, Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia e Mycobacterium*.[51]
Os novos macrólidos (claritromicina e azitromicina) apresentam, relativamente à eritromicina, as seguintes vantagens: têm espectro de acção mais vasto, são mais estáveis perante a acidez gástrica, causam menor irritação gastrointestinal associada a uma melhor biodisponibilidade, evidenciam penetração tecidular superior e têm uma maior semivida garantindo-lhes uma posologia mais cómoda.[2] Em geral, há resistência cruzada entre os diferentes macrólidos.[3] Em crianças com menos de 8 anos, grávidas e mulheres em período de lactação, os macrólidos, pela sua maior segurança, são a alternativa de escolha em relação às tetraciclinas.[1]

■ ERITROMICINA

A eritromicina pode ser considerada o fármaco-padrão do grupo, por ter sido a primeira a ser utilizada. O seu espectro é genericamente aquele descrito acima, com resistências crescentes entre *Staphylococcus aureus* e coagulase-negativos e *Streptococcus pyogenes* e *S. pneumoniae*.[3]
É muito utilizada como alternativa aos beta-lactâmicos em caso de alergia a estes.[6]
A sua utilização é preconizada na literatura no tratamento de Infecções palpebrais por *Staphylococcus*, na profilaxia da conjuntivite neonatal, nas infecções por *Chlamydia trachomatis* (como alternativa na conjuntivite de inclusão ou no tracoma, em dose oral de 2 g repartidos por 4 doses diárias durante 3 semanas).[6]

A intolerância gastrointestinal é o efeito adverso mais frequente, verificado sobretudo com a administração oral.[1]
Não se encontra disponível em Portugal para administração tópica ocular.

■ CLARITROMICINA

Apresenta espectro de acção sobreponível ao da eritromicina, mas é mais eficaz contra *Haemophilus influenzae*, tem actividade contra micobactérias atípicas e é mais eficaz contra *Staphylococcus, Streptococcus*, *Helicobacter* e a maioria dos anaeróbios. É bactericida para *Mycobacterium leprae*.[3]
É o macrólido de escolha nas infecções por *Legionella e Chlamydia pneumoniae*.[1]
Pode ser administrada por via oral duas vezes por dia, dada a sua maior semivida. Não se encontra disponível em Portugal para administração tópica ocular.

■ AZITROMICINA

O seu espectro de acção revela excelente actividade sobre *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* não multirresistente, *Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium avium complex* e vários anaeróbios. Diversas bactérias Gram positivas são menos sensíveis, nomeadamente *Streptococcus e Staphylococcus*.[3]
A grande particularidade deste antibacteriano é a sua enorme semivida (± 68 horas) após administração sistémica, o que permite uma posologia em toma única diária (500 mg) durante três dias.[1]
Em Oftalmologia tem interesse, por via oral, no tratamento de conjuntivites foliculares crónicas, associadas ou não a *pannus* corneano, que não respondem a outros antibióticos e em que suspeite do envolvimento de *Chlamydia*.[6]
Diversos trabalhos têm demonstrado a eficácia e conveniência posológica da formulação tópica de azitromicina, permitindo duas instilações diárias, durante três dias.[62]

A experiência com a azitromicina tópica tem sido vasta na conjuntivite bacteriana (nomeadamente em idade pediátrica, em que outros antibióticos podem estar contra-indicados), tendo recentemente sido reportada a sua eficácia nas diversas formas de blefarite crónica.[31,32]
É oportuno recordar que a azitromicina tem constituído uma mais-valia, como alternativa às tetraciclinas orais, no tratamento do tracoma em regiões endémicas, não tendo sido reportado aumento das resistências da C. trachomatis a este macrólido após 18 meses de utilização, segundo um estudo.[63]
Em Portugal, encontra-se disponível uma formulação tópica de azitromicina em 6 monodoses, para administração de 12 em 12 horas durante 3 dias.

Formulações tópicas de **Azitromicina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3,75 mg/0,25 g	Azyter	Colírio, sol.	Unidoses (6) de 0,25 g	Théa

1.7. Sulfonamidas e suas associações

As sulfonamidas são os mais antigos antibacterianos em uso clínico, obtidas de corantes químicos industriais. Comportam-se como antimetabolitos análogos do ácido para-aminobenzóico (PABA) competindo com este para a enzima sintetase do dihidropteroato, impedindo a síntese de folatos.[3] Como em geral as bactérias estão dependentes da síntese endógena de folatos, não os podendo captar do exterior, o seu crescimento é assim comprometido com as sulfonamidas.[1]
No entanto, as sulfonamidas são raramente usadas na actualidade dada a sua baixa eficácia e elevada taxa de resistências (diversas estirpes bacterianas adquiriram a capacidade de captar folatos do exterior). São antibióticos bacteriostáticos.[1] A sua associação com o trimetoprim permite a obtenção de um efeito sinérgico na inibição da síntese de folatos.

■ SULFACETAMIDA

É a única disponível para o tratamento de infecções da superfície ocular, sendo utilizada por via tópica e é em geral bem tolerada. O efeito lateral mais frequente é a irritação local, incluindo queratite epitelial punctiforme, ocorrendo em cerca de 4% dos casos. Em menos de 2% dos casos surgem reacções de hipersensibilidade local consistindo em edema palpebral, hiperemia conjuntival, lacrimejo e rash periocular. Encontram-se também descritos casos de anemia macrocítica por absorção sistémica do fármaco.[3]

A sulfacetamida está indicada, em associação à neomicina, no tratamento de queratites causadas por *Acanthamoeba*.[6] Na formulação disponível em Portugal, está associada à neomicina e à prednisolona.

Nas infecções oculares mais habituais (blefarites, conjuntivites, queratites) não deve ser utilizada em monoterapia, dada as resistências elevadas, sendo em geral um antibiótico de segunda escolha.

Formulações tópicas de **Sulfacetamida + Neomicina + Prednisolona**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
100 mg/g + 5 mg/g + 5 mg/g	Meocil	Pomada oftálmica	Bisnaga 3,5 g	Edol

■ TRIMETOPRIM

Tal como as sulfonamidas, o trimetoprim impede a síntese de folatos bacterianos por bloqueio competitivo da enzima redutase do dihidrofolato, apresentando afinidade superior para a forma bacteriana da enzima do que para a forma humana.[3] É bacteriostático, tendo acção sinérgica com as sulfonamidas.[1]

O trimetoprim tem eficácia *in vitro* contra organismos Gram positivos e negativos incluindo *Staphylococcus, Streptococcus,*

Haemophilus e Gram negativos entéricos. Uma vez que não é eficaz sobre o género *Pseudomonas* geralmente é utilizada em associação à polimixina B para assegurar cobertura sobre esta bactéria.[1]
É uma substância bem tolerada, sendo a anemia macrocítica uma reacção adversa citada habitualmente, embora menos provável para a via tópica.[3] O trimetoprim não origina reacção de hipersensibilidade cruzada com as sulfonamidas.[1]
Em Oftalmologia é utilizada essencialmente por via tópica, estando indicada na profilaxia e tratamento de infecções oculares superficiais.[2]
A sua combinação com a polimixina B origina uma solução tópica de largo espectro mais indicada nesta situação. Esta associação tem sido muito utilizada nas blefarites, conjuntivites e blefaroconjunivites da infância dada a sua eficácia contra *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* que são os principais agentes de infecções da superfície ocular em crianças.[6] No entanto, têm sido descritas resistências bacterianas crescentes ao trimetoprim, sobretudo nas idades pediátricas, que actualmente desaconselham a sua utilização em monoterapia e relegam este antibacteriano para a posição de segunda escolha.[64]

Formulações tópicas de **Trimetoprim + Polimixina B**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
1 mg/ml + 10 M.U./ml	Oftalmotrim	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Alcon

1.8. Quinolonas

As fluoroquinolonas são antibióticos produzidos sinteticamente a partir de uma molécula original, o ácido nalidíxico. Os fármacos deste grupo inibem a síntese de DNA por acção sobre a DNA girase e a DNA topoisomerase, sendo antibióticos bactericidas.[1]

São exemplos a ciprofloxacina, a ofloxacina, a norfloxacina, a lomefloxacina, a levofloxacina, a moxifloxacina, a gatifloxacina e a besifloxacina.
Em Oftalmologia, têm grande aplicação no tratamento de infecções da superfície ocular (blefarites e conjuntivites), com destaque para as queratites e úlceras de córnea, bem como na profilaxia infecciosa pós-traumática do olho e anexos ou pós-operatória da endoftalmite.[6]
A monoterapia, geralmente considerada eficaz no tratamento da queratite e equivalente à associação de cefalosporinas com aminoglicosídeos, é considerada controversa por alguns autores, pelo risco de desenvolvimento de resistências.[3]
Diversas quinolonas estão disponíveis em formulações tópicas, entéricas e parentéricas, sendo características deste grupo uma boa difusão e penetração tecidular, sobretudo com as quinolonas mais recentes.[1]
As quinolonas são em geral fármacos bem tolerados e com baixa incidência de efeitos laterais (neurotoxicidade, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, tendinite, sinovite, perturbação do metabolismo das cartilagens de crescimento e articulares, fototoxicidade, etc.). Sofrem metabolismo hepático (através dos fermentos microssomáticos do citocromo P450), havendo risco de interacções medicamentosas com outros fármacos de metabolismo semelhante.[51]
A nível ocular, as reacções adversas descritas incluem hipersensibilidade, aparecimento de precipitados e crostas nas margens das pálpebras e edema palpebral, hiperemia conjuntival, lacrimejo, quemose e sabor amargo. A lomefloxacina parece estar associada a uma ocorrência superior de reacções fototóxicas.[2]
Pelo atingimento articular, estão contra-indicadas em administração sistémica em jovens em crescimento (menores de 18 anos de idade) ou durante a gravidez e amamentação, e não devem ser usadas por períodos superiores a 10 dias. As alterações nas cartilagens de crescimento e articulares não estão

descritas com formulações tópicas pelo que podem ser utilizadas com segurança em crianças com mais de 1 ano de idade.[3]

■ ÁCIDO NALIDÍXICO

Foi a primeira quinolona não fluorada em utilização clínica, descoberta durante o processo de síntese e purificação da cloroquina.[1] Tem um espectro de acção restrito a bactérias Gram negativas e uma má difusão tecidular, não tendo actualmente interesse em Oftalmologia.

Fluoroquinolonas clássicas

■ CIPROFLOXACINA, NORFLOXACINA, OFLOXACINA, LOMEFLOXACINA

A DNA girase tende a ser o alvo primário nas bactérias Gram negativas enquanto que a DNA topoisomerase tende a ser o alvo nas Gram positivas.[3]

São em geral eficazes contra bactérias Gram negativas prevalentes na comunidade (*Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, enterobacteriáceas). São desprovidas de actividade antibacteriana clinicamente consistente sobre vários géneros Gram positivos (*Staphylococcus, Streptococcus*) e anaeróbios. Por esta razão, em virtude de um espectro de acção confinado essencialmente a bactérias Gram negativas, têm sido apelidadas de "quinolonas urinárias", dada a excelente actividade sobre a maioria das bactérias envolvidas em infecções urinárias. Em Oftalmologia, as elevadas concentrações obtidas na superfície ocular com a administração tópica permitem acção eficaz sobre muitas destas estirpes com sensibilidade intermédia. Não têm lugar no tratamento de infecções respiratórias superiores e inferiores, dada a etiologia estreptocócica frequente nestes casos.[51] Revelam ainda actividade sobre muitas estirpes de *Chlamydia e Mycoplasma*.

A ciprofloxacina é a quinolona de escolha nas infecções pelo género *Pseudomonas*, estando classicamente indicada nos

doentes com fibrose cística e infecção respiratória (uma excepção), os quais estão habitualmente colonizados por *Pseudomonas*.[1] Em Oftalmologia, a ciprofloxacina é uma excelente opção nas infecções da superfície ocular em portadores de lentes de contacto, pela maior probabilidade de envolvimento de *Pseudomonas aeruginosa*.[6] A ofloxacina é a fluoroquinolona menos eficaz sobre esta bactéria. Classicamente, a ciprofloxacina é o antibiótico oral de escolha nas infecções por *Neisseria gonorrhoeae*, opção que tem sido questionada em tempo recentes, dada a emergência progressiva de estirpes resistentes.
A ciprofloxacina, a ofloxacina, a norfloxacina e a lomefloxacina têm sido utilizadas na terapêutica de infecções oculares superficiais como blefarites, conjuntivites e queratites,[26] bem como na patologia traumática.[6] São ainda úteis na profilaxia infecciosa pós-operatória de cirurgia intra-ocular. Todavia, podem não assegurar cobertura total tendo em vista a grande probabilidade de envolvimento da flora Gram positiva da pele e conjuntiva, sobretudo no caso de estirpes resistentes por exposição prévia e frequente a antibióticos.
A ciprofloxacina está disponível para utilização por via tópica (colírio e pomada), sendo que a ofloxacina, a norfloxacina e a lomefloxacina apenas estão disponíveis em colírio. Foi recentemente introduzida uma formulação de ofloxacina em gel tópico, que por persistir mais tempo na superfície ocular, pode assegurar concentrações eficazes por períodos mais prolongados. Todas existem em formulação sistémica (oral e parentérica).

Formulações tópicas de **Ciprofloxacina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/g	Oftacilox	Pomada oftálmica	Bisnaga 3.5 g	Alcon
3 mg/ml	Oftacilox	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Alcon

Formulações tópicas de **Norfloxacina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/ml	Chibroxol	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Théa

Formulações tópicas de **Ofloxacina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3 mg/ml	Floxedol	Colírio, sol.	Frasco 10 ml	Edol
3 mg/ml	Floxedol	Gel oftálmico	Frasco conta-gotas 10 ml	Edol
3 mg/ml	Exocin	Colírio, sol.	Frascos 5 e 10 ml	Allergan

Formulações tópicas de **Lomefloxacina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
3,31 mg/ml	Okacin	Colírio, sol.	Frasco 5 ml	Novartis

Fluoroquinolonas de geração posterior

■ LEVOFLOXACINA, MOXIFLOXACINA, GATIFLOXACINA, BESIFLOXACINA

Caracterizam-se pela inibição simultânea dos dois sistemas enzimáticos DNA girase e topoisomerase entre as bactérias Gram positivas, diminuindo deste modo a probabilidade de resistência bacteriana. Desta forma, adquirem actividade sobre cocos Gram positivos prevalentes, como os géneros *Streptococcus*, incluindo os resistentes à penicilina, e *Staphylococcus*, incluindo os resistentes à meticilina (no caso destes a susceptibilidade é variável e muito influenciada pela concentração do fármaco). Apresentam também maior eficácia sobre os géneros *Legionella, Chlamydia e Mycoplasma* e sobre bactérias anaeróbias. Mantêm actividade contra bactérias Gram negativas e microrganismos atípicos (incluindo micobactérias).[3] Não é consensual

entre os autores a divisão destas quinolonas mais recentes em terceira geração (levofloxacina) e quarta geração (gatifloxacina, moxifloxacina). Pelo seu espectro de acção, a levofloxacina e a moxifloxacina são por vezes designadas "quinolonas respiratórias", dada a excelente actividade sobre a maioria das bactérias envolvidas nas infecções respiratórias altas e baixas.[51]
São também dotadas de excelente biodisponibilidade quando administradas por via sistémica, bem como uma boa difusão tecidular na generalidade (globo ocular, pulmão, brônquios, rim e vias urinárias, próstata, osso). As semividas de eliminação são superiores permitindo esquemas posológicos mais cómodos.[1]
A levofloxacina é um derivado levógiro da ofloxacina, sendo caracterizada por potência antibacteriana superior para bactérias Gram positivas, associada a uma melhor penetração ocular,[65] constituindo uma excelente opção no tratamento da queratites e úlceras da córnea[6] e em profilaxia infecciosa peri- e pós-operatória de cirurgia intra-ocular (em particular a endoftalmite). Diversos trabalhos, incluindo o estudo TRUST (*Tracking Resistance in the United States Today*),[66,67] revelaram uma taxa de resistências bacterianas inferior a 1% após 10 anos de utilização nos EUA. A levofloxacina está disponível para utilização em Oftalmologia por via tópica (colírio) e sistémica (oral).[2]
A moxifloxacina e a gatifloxacina caracterizam-se por apresentarem menor concentração inibitória mínima (CIM) com maior potência antibacteriana resultante para as bactérias Gram positivas, associada a taxas mais elevadas de difusão para o humor aquoso e vítreo.[68] Por estas razões poderão revelar-se promissoras na prevenção da endoftalmite pós-operatória. Diversos trabalhos têm demostrado que a eficácia da moxifloxacina intracamerular é comparável à da cefuroxima intracamerular na profilaxia da endoftalmite pós-facoemulsificação, sem necessidade de diluição da solução comercial, com inocuidade demonstrada para o segmento posterior.[46,69] A moxifloxacina encontra-se disponível em Portugal para utilização por via oral e recentemente

foi introduzida uma formulação tópica para uso ocular. A gatifloxacina não se encontra aprovada no território nacional.
A besifloxacina é uma nova fluoroquinolona desenvolvida especificamente para uso oftálmico. Demonstrou possuir um espectro de acção vasto para bactérias Gram positivas e negativas, mantendo actividade sobre *Staphylococcus* resistentes a outras quinolonas e sobre outras estirpes multirresistentes. Após instilação tópica, demonstrou atingir concentrações elevadas e prolongadas nos tecidos oculares com escassa difusão sistémica. Possui tolerabilidade semelhante à moxifloxacina. Foi recentemente aprovada pela FDA norte-americana para o tratamento da conjuntivite e queratite bacterianas.[22] Não se encontra no momento disponível em Portugal.

Formulações tópicas de **Levofloxacina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
5 mg/ml	Oftaquix	Colírio, sol.	Frasco conta-gotas 5 ml	Santen Oy

Formulações tópicas de **Moxifloxacina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
5 mg/ml	Vigamox	Colírio, sol.	Frasco conta-gotas 5 ml	Alcon

1.9. Outros Antibacterianos

■ VANCOMICINA

É uma substância de peso molecular elevado isolada de culturas de *Streptomyces orientalis (Nocardia orientalis)*, inibidora das reacções de transglicosidação necessárias à síntese do peptidoglicano constituinte da parede celular bacteriana. É extremamente activa sobre bactérias Gram positivas incluindo *Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Clostridium difficile, Corynebacterium diphtheriae*.[1]

É uma substância com toxicidade marcada (ototoxicidade e nefrotoxicidade, verificados essencialmente para a via sistémica) pelo que está reservada para o tratamento de infecções graves por *Staphylococcus* e *Streptococcus* resistentes como alternativa terapêutica a penicilinas e cefalosporinas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina.[51]
Em Oftalmologia está indicada sobretudo no tratamento da endoftalmite (em injecção intravítrea e intravenosa), do traumatismo ocular penetrante e das celulites pré-septal e orbitária por agentes resistentes aos fármacos de primeira linha. Pode ainda ser utilizada na forma de colírio fortificado, por via tópica ou subconjuntival, no tratamento de queratites/úlceras de córnea por bactérias Gram positivas multirresistentes.[6] Foi demonstrada recentemente a eficácia da sua administração intracamerular na profilaxia da endoftalmite pós-operatória, apresentando todavia maior risco de edema macular cistóide quando comparada às cefalosporinas e quinolonas intra-oculares.[48]

■ ÁCIDO FUSÍDICO

É um antibacteriano obtido do fungo *Fusidium coccineum*, apresentando estrutura química semelhante à cefalosporina P. Actua por inibição da síntese proteica.[1]
O espectro de acção está essencialmente confinado a estirpes de *Staphylococcus*, incluindo as produtoras de beta-lactamases e resistentes à meticilina (MRSA), actualmente com pouca informação sobre resistências. Está disponível para administração por via tópica ou sistémica.[2] É geralmente bem tolerado, com reacções de hipersensibilidade descritas, não exibindo contudo alergia cruzada com as penicilinas.[3]
Diversos trabalhos demonstraram a sua utilidade na conjuntivite bacteriana aguda, podendo o seu gel a 1% ser tão eficaz como a tobramicina tópica a 0,3%.[70]

Utiliza-se com frequência em infecções da superfície ocular pela baixa incidência de efeitos laterais, não sendo contudo uma primeira escolha pelo seu espectro de acção.

Formulações tópicas de **Ácido fusídico**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
10 mg/g	Fucithalmic	Gel oftálmico	Bisnaga 5 g	Leo Pharmaceutical
2 mg/0,2 g	Fucithalmic	Colírio, susp.	Unidoses (12) de 0,2 g	Leo Pharmaceutical

■ LINEZOLIDA

Foi primariamente investigado pela sua capacidade de inibir a enzima monoaminoxídase (MAO) responsável pelo catabolismo de aminas neuromediadoras no sistema nervoso central (noradrenalina, dopamina, serotonina), podendo como tal ter interesse como antidepressivo.[3]

A descoberta da sua actividade antibacteriana como inibidor da síntese proteica por ligação à subunidade ribossómica 50S, identificou-lhe grande eficácia sobre Gram positivos. Nestes incluem-se enterococos e estirpes resistentes à meticilina e à vancomicina. Revelou ainda actividade sobre o Mycobacterium tuberculosis, sendo considerado um antituberculoso de segunda linha.[3]

Não apresenta resistência cruzada com outros inibidores da síntese proteica.[3]

É administrado por via oral (biodisponibilidade 100%). Dado ser um inibidor da MAO, pode originar cefaleias e crises hipertensivas após ingestão simultânea de alimentos ricos em tiramina (queijos, amendoins, enchidos, conservas, mel, vinho tinto, leguminosas, bananas). A toxicidade é sobretudo hematológica (trombocitopenia, neutropenia) e reversível com a interrupção do tratamento. A sua biotransformação hepática obriga a parcimónia na co-administração de outros fármacos aí metabolizados.

Trabalhos recentes investigaram a biodisponibilidade no segmento anterior de formulações tópicas de linezolido, tendo concluído que as concentrações obtidas na conjuntiva, córnea e humor aquoso se encontram acima das CIM's para a maioria das bactérias Gram positivas causadoras de queratite e endoftalmite, sendo particularmente útil nas estirpes resistentes à vancomicina.[71]

Deve ser encarado como um antibiótico de reserva e utilizado somente no tratamento de infecções com resistência comprovada aos outros fármacos com espectro sobre bactérias Gram positivas.[3]

Não está actualmente disponível em formulação tópica.

■ CLINDAMICINA

A clindamicina actua por inibição da síntese proteica bacteriana por ligação à subunidade ribossómica 50S.[1] É um fármaco caracterizado essencialmente por acção antibacteriana eficaz sobre Gram positivos e diversos anaeróbios e protozoários, podendo a sua utilização sistémica originar superinfecções intestinais (colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*).[51]

Outras reacções adversas incluem disfunção hepática e icterícia, bem como toxicidade hematológica com neutropenia, agranulocitose, eosinofilia e trombocitopenia. A clindamicina potencia o efeito dos bloqueadores neuromusculares.[2]

Está contra-indicada na gravidez e amamentação. Deve ser feito ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática.[3]

Não se encontra disponível para administração tópica ocular. Em Oftalmologia, a clindamicina está reservada ao tratamento de infecções graves (celulite orbitária) por bactérias Gram positivas resistentes às terapêuticas convencionais ou por anaeróbios, bem como adjuvante na terapêutica da toxoplasmose.[6]

■ BACITRACINA

A bacitracina actua por inibição da síntese da parede bacteriana, actuando na enzima pirofosfatase e impedindo a formação

das cadeias de polissacarideos necessárias para a constituição da parede celular.[1]
É utilizada essencialmente por via tópica, dada a elevada toxicidade sistémica, sobretudo a nível renal. Está disponível apenas sob a forma de pomada dermatológica (é instável em solução).[2]
O espectro de acção está essencialmente confinado a bactérias Gram positivas, as quais na maioria são sensíveis, particularmente *Staphylococcus, Streptococcus, e Clostridium difficile*.[1]
Tem aplicação vasta em Oftalmologia, desde a traumatologia da superfície ocular (palpebral, conjuntival, corneana) à patologia inflamatória (blefarite, foliculite, hordéolo/ chalázio), estando ainda recomendada, em associação à neomicina, no tratamento de queratites causadas por *Acanthamoeba*.[6] A bacitracina não se encontra disponível para uso tópico ocular, em Portugal.

Polimixinas

■ POLIMIXINA B

Esta substância actua como detergente catiónico ou surfactante, interferindo com os fosfolipídeos da membrana celular bacteriana, sendo dos poucos agentes do grupo que o faz com algum grau de selectividade.[1]
Encontra-se disponível apenas para aplicação tópica.
É um antibiótico eficaz sobre bactérias Gram negativas incluindo o género *Pseudomonas*. Em associação à bacitracina constitui terapêutica de largo espectro eficaz para infecções não complicadas da conjuntiva e pálpebra (ex: erosões corneanas).[3] A associação de neomicina com a polimixina B está recomendada no tratamento de queratites causadas por *Acanthamoeba*.[6]
Os efeitos adversos descritos habitualmente, embora pouco prováveis para a administração tópica, incluem nefrotoxicidade (recomenda-se alguma prudência em doentes com insuficiência renal) e neurotoxicidade.[3] A associação à neomicina tende a

produzir as reacções de hipersensibilidade e queratite epitelial punctiforme características da neomicina. A associação à prednisolona acrescenta o risco de catarata subcapsular posterior e glaucoma em tratamentos prolongados.

Formulações tópicas de **Polimixina B + Neomicina**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
5000 U.I./ml + 3500 U.I./ml	Conjunctilone	Colírio, sol.	Frasco conta-gotas 10 ml	Allergan

Formulações tópicas de **Polimixina B + Neomicina + Prednisolona***

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
10000 U.I./ml + 3500 U.I./ml + 5 mg/ml	Conjunctilone-S	Colírio, susp.	Frasco conta-gotas 5 ml	Allergan

Como sulfato, sulfato e acetato, respectivamente.

■ METRONIDAZOL

Este antimicrobiano está indicado exclusivamente em infecções por bactérias anaeróbias, ou devidas a protozoários. A sua actuação exclusiva em anaeróbios e alguns protozoários deve-se à produção por estes de um metabolito reactivo, indutor de lesão estrutural nos ácidos nucleicos, conferindo-lhe assim uma acção mutagénica. Tal conversão do metronidazol no metabolito reactivo não parece ocorrer nas bactérias aeróbias nem nas células eucarióticas humanas.[1]

As principais reacções adversas caracterizam-se por náuseas, vómitos e epigastralgias. A ingestão simultânea de etanol origina uma reacção tipo antabus (dissulfiram), com eritema cutâneo, náuseas, tonturas e hipotensão, efeitos atribuídos a uma acumulação de aldeído acético oriundo do metabolismo etílico. Doses elevadas ou prolongadas de metronidazol estão associadas ao aparecimento de neuropatia periférica e convulsões epileptiformes.[3]

O metronidazol está contra-indicado na gravidez e amamentação. Pelo risco de toxicidade hepática, preconiza-se a monitorização analítica da função hepática em terapêuticas superiores a 10 dias.[51]
Pelo metabolismo hepático, o metronidazol está sujeito a diversas interacções de natureza farmacocinética, podendo inibir o metabolismo dos anticoagulantes orais e da fenitoína, aumentando as suas concentrações plasmáticas com potencial desenvolvimento de toxicidade, bem como afectar ou ser afectado por antiúngicos e antivíricos, bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio, benzodiazepinas, cimetidina, omeprazol, etc.[1]
O metronidazol está disponível para administração sistémica (oral, i.v.). Não existem formulações tópicas para uso ocular.
Em Oftalmologia tem interesse no tratamento de infecções graves (celulite orbitária) em que se suspeite do envolvimento de bactérias anaeróbias.[6]
Recentemente foi sugerida a utilização de metronidazol em gel dermatológico (deve-se evitar o contacto com o olho) para aplicação na margem palpebral em doentes com blefarite intolerantes às pomadas antibióticas de primeira escolha.[30]

2. Antifúngicos

As infecções oculares por fungos são pouco comuns e ocorrem em situações particulares (por exemplo, contacto com solo ou vegetais, doentes imunodeprimidos, etc.). As infecções podem ser causadas por diversos fungos pelo que é recomendável a identificação do agente causal para uma melhor selecção do tratamento. Pode recorrer-se a colírios de anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol ou clotrimazol. Em geral, a penetração do antifúngico nas camadas celulares profundas da córnea e na câmara anterior pode ser amplificada pelo desbridamento do epitélio corneano.

Polienos

■ ANFOTERICINA B

É um polieno isolado do *Streptomyces nodosus,* actuando por ligação ao ergosterol da membrana celular fúngica, alterando a sua permeabilidade, com efeito fungistático ou fungicida.[1]
A anfotericina B é o antifúngico de mais vasto espectro de acção, incluindo *Candida, Blastomyces, Histoplasma, Cryptococcus, Coccidioides, Aspergillus* e *Sporothrix*, pelo que desempenha um papel relevante no tratamento das infecções fúngicas sistémicas em meio hospitalar.[51]
Não estando disponível em formulação tópica ocular, pode ser utilizada na forma de colírio fortificado (0,1-0,5%), preparado a partir da suspensão injectável, em infecções graves da superfície ocular (queratite) aquando da falência da terapêutica de primeira linha (derivados azólicos). Pode ser administrada por via subconjuntival (0,8-1,0 mg), bem como intravítrea (5 microgramas) na endoftalmite fúngica.[3]
As resistências fúngicas a este composto são raras.[3]
A sua utilização por via sistémica está associada a nefrotoxicidade considerável.[1] Investigação recente tem favorecido as

formulações lipídicas de anfotericina B, que quando comparadas à formulação convencional com desoxicolato, demonstraram uma redução notável na toxicidade renal, não existindo no entanto garantias de maior eficácia antifúngica.[3]

■ NATAMICINA

É o único polieno comercializado para administração tópica (suspensão a 5%) nos EUA, não se encontrando disponível na Europa.[3]

Azoles

Todos os derivados azólicos actuam por perturbação da síntese de ergosterol com consequente alteração na permeabilidade da membrana da célula fúngica.[1]
O cetoconazol, comercializado no início dos anos 80, foi o primeiro deste grupo de antifúngicos que possibilitou, após administração por via oral, tratar com sucesso infecções fúngicas sistémicas.[2]
Um novo grupo de azoles, os triazoles – fluconazol e itraconazol – apresentam, relativamente ao cetoconazol, um espectro de actividade mais amplo e um perfil de reacções adversas mais favorável, sendo o cetoconazol considerado, actualmente, como antifúngico de segunda linha.[3]
O voriconazol e o posaconazol são azoles recentemente aprovados para o tratamento de infecções fúngicas graves por agentes multirresistentes.[72] Três análogos azólicos (isavuconazol, ravuconazol e albaconazol) com características sobreponíveis ao voriconazol, estão actualmente em ensaios clínicos de fase III.[73]
Os diversos compostos azólicos podem ser administrados por via tópica, oral ou parentérica.

■ CETOCONAZOL

O cetoconazol é essencialmente fungistático.[1]
Tem uma absorção oral irregular (os antiácidos, antagonistas H2, inibidores da bomba de protões e sucralfato reduzem

significativamente a absorção do cetoconazol) e caracteriza-se por um grande potencial de interacções farmacocinéticas a nível do metabolismo hepático (citocromo P450). A carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina induzem o metabolismo do cetoconazol, reduzindo as suas concentrações plasmáticas.
O cetoconazol potencia o efeito anticoagulante da varfarina e de outros cumarínicos bem como os efeitos de muitos outros fármacos que são metabolizados pela CYP3A4, como as benzodiazepinas, digoxina, sulfonilureias (com risco importante de ocorrência de hipoglicemia), estatinas, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina e tacrolímus. A administração simultânea do cetoconazol com os antivíricos inibidores da protease (indinavir ou ritonavir) afecta as suas concentrações plasmáticas.[51]
As principais reacções adversas incluem náuseas, vómitos e epigastralgias. Pode induzir disfunção hepática grave e ginecomastia (interfere com a síntese de esteróides androgénicos). É recomendável a monitorização da função hepática durante a sua utilização.[3]
Está contra-indicado na gravidez e amamentação, bem como na insuficiência hepática. Não se utiliza habitualmente em formulação tópica.[2]
Dada a sua acção comprovada sobre alguns parasitas, como a *Leishmania*, pode ser utilizado, em Oftalmologia, como terapêutica oral adjuvante da queratite por *Acanthamoeba*.[6]

■ CLOTRIMAZOL

Este derivado imidazólico é sobreponível ao cetoconazol nos aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, sendo no entanto demasiado tóxico para uso sistémico, estando reservado para utilização tópica.[1]
Acresce ainda o facto de ser o único antifúngico azólico disponível para aplicação tópica ocular em Portugal, estando indicado, como terapêutica de primeira escolha, em todas as infecções

da superfície ocular em que suspeite da presença de fungo, bem como na queratite por *Acanthamoeba*.[2]

Formulações tópicas de **Clotrimazol**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
10 mg/ml	Diomicete	Colírio, sol.	Frasco 10 ml	Edol

■ FLUCONAZOL

É um fármaco triazólico com largo espectro de acção antifúngica, incluindo os géneros *Candida, Histoplasma, Cryptococcus, Coccidioides e Blastomyces*, entre outros.[3]
Caracteriza-se por excelente biodisponibilidade por via oral, sem interferência do pH gástrico ou de alimentos. Tem boa penetração no sistema nervoso central.[1]
As principais reacções adversas compreendem náuseas, epigastralgias, diarreia e erupções cutâneas. A perturbação das vias metabólicas do citocromo P450 são menos frequentes com o fluconazol, persistindo contudo algum risco de interacções farmacológicas (potenciação do efeito anticoagulante da varfarina e de outros cumarínicos bem como os efeitos da fenitoína), recomendando-se também prudência nos doentes com doença hepática. Dada a excreção predominantemente renal, são necessários ajustes posológicos em doentes com insuficiência renal.[51]
Está contra-indicado na gravidez e amamentação.
Em Oftalmologia, tem interesse no tratamento de infecções graves da superfície ocular em que se suspeite de envolvimento fúngico (ex.: queratite, traumatismo ocular penetrante) e na terapêutica específica de infecções oculares por *Candida* e *Aspergillus* (por via tópica e oral).[2] Na queratite fúngica transmural, o fluconazol pode ser injectado directamente na câmara anterior, sem necessidade de diluição da solução intravenosa. Está ainda indicado na profilaxia e tratamento das infecções fúngicas oculares nos doentes imunodeprimidos.[6]

■ ITRACONAZOL

O itraconazol é um outro derivado triazólico que partilha o mecanismo geral de acção dos azoles. Possui, relativamente ao fluconazol, maior actividade contra o *Aspergillus, Blastomyces, Histoplasma* e *Sporothrix schenckii* mas o seu perfil de reacções adversas e o potencial de interacções medicamentosas são mais desfavoráveis.[1]

É quase totalmente biotransformado no fígado, originando um metabolito activo responsável pela sua longa semi-vida.[3]

As principais reacções adversas incluem náuseas, vómitos, diarreia, erupções cutâneas e prurido. Pode originar disfunção hepática e mantém o potencial de interacções farmacocinéticas do cetoconazol, nomeadamente os fármacos que são metabolizados pela CYP3A4, com risco de toxicidade. Os indutores enzimáticos (ex.: carbamazepina, fenitoína. fenobarbital, rifampicina e isoniazida) fomentam o metabolismo do itraconazol podendo comprometer a sua eficácia terapêutica.[51]

O aparecimento de ginecomastia e impotência é menos provável que com o cetoconazol, dada a sua fraca interferência do itraconazol com a esteroidogénese.[3] Está descrita uma neuropatia periférica associada à sua utilização. Devem realizar-se ajustes posológicos na insuficiência renal.[1]

Em geral, não é recomendada a sua administração a crianças e idosos.[2] Tal como a generalidade dos derivados azólicos, o itraconazol está contraindicado na gravidez e amamentação.

Em Oftalmologia, está reservado, por via oral ou tópica, ao tratamento de infecções graves da superfície ocular por fungos, nomeadamente *Candida* e *Aspergillus*, como os casos de queratite ou traumatismo ocular penetrante.

Dada a demonstração de eficácia, é também útil na terapêutica adjuvante da queratite por *Acanthamoeba*.[6]

■ VORICONAZOL

O voriconazol é considerado um derivado triazólico de segunda geração, tendo sido aprovado para o tratamento sistémico de infecções graves devidas a *Aspergillus, Candida, Fusarium* e *Paecilomyces* em meio hospitalar.[72]
O voriconazol tem excelente biodisponibilidade oral e um dos mais vastos espectros de acção dos derivados azólicos, tendo revelado CIM´s *in vitro* inferiores às de outros antifúngicos para mais de trinta espécies comuns de fungos.[73]
A administração oral permite obter níveis terapêuticos oculares na câmara anterior e no vítreo.[74]
A utilização sistémica parece ter poucas reacções adversas, sendo as mais comuns perturbações visuais transitórias, eritema facial e elevação das enzimas hepáticas. Mais de 98% do fármaco é metabolizado no fígado pelo citocromo P450, existindo o potencial para as interacções farmacológicas já descritas.[3] Dever ser feita monitorização analítica da função hepática cada 4 a 6 semanas.[51]
Está contra-indicado na gravidez e amamentação.
O voriconazol tem sido utilizado por via tópica, em regime *off-label*, no tratamento de queratites fúngicas graves por agentes resistentes à terapêutica convencional.[72] A formulação tópica tem que ser preparada a partir da solução intravenosa desprovida de conservantes. A estabilidade desta preparação é desconhecida, sendo recomendada a sua refrigeração por período não superior a 48 horas.[73]
Por último, realce-se a eficácia do voriconazol sobre os géneros *Fusarium, Paecilomyces* e *Scedosporium* (estes últimos mais raros), agentes causadores de infecções fúngicas oculares graves (queratite e endoftalmite) e habitualmente resistentes a outros antifúngicos.[74]
O voriconazol demonstrou recentemente eficácia, por via tópica e intra-estromal, no tratamento da queratite por *Acanthamoeba*

refractária à cloro-hexidina, podendo constituir-se como adjuvante no tratamento desta infecção indolente.[28]

■ POSACONAZOL

É um análogo estrutural do itraconazol, disponível recentemente em suspensão oral, e caracterizado por uma excelente penetração tecidular. Demonstrou actividade contra a maioria das leveduras e fungos filamentosos, incluindo géneros mais raros *(Paecilomyces, Beauveria)* e relativamente resistentes a outros fármacos.[75,76]

Mostrou ser um fármaco globalmente bem tolerado com poucas reacções adversas, sendo mais comuns as perturbações gastrointestinais e a elevação das enzimas hepáticas. A sua excreção intestinal obvia a necessidade de ajustes posológicos na insuficiência renal.[75]

Não está aprovado na gravidez ou amamentação.

Encontra-se recomendado como alternativa a outros fármacos no tratamento de infecções fúngicas invasivas e profilaxia dessas infecções em doentes imunodeprimidos, incluindo espécies raras ou resistentes aos agentes de primeira linha.[75]

Em Oftalmologia não foi ainda descrita a sua utilização tópica.

Equinocandinas

As equinocandinas constituem a mais recente classe de fármacos antifúngicos desenvolvida pela indústria. O primeiro composto, a cilofungina, foi retirado dos ensaios clínicos devido à toxicidade do agente solubilizante.

Estes compostos são conhecidos pela actividade anti-*Candida*, possuindo contudo algumas limitações em termos de espectro de acção e na falta de biodisponibilidade oral.[3]

Actuam por inibição da síntese de beta(1,3) D-glicanos na parede celular e estão indicados nas infecções por *Candida e Aspergillus,* incluindo aquelas resistentes aos azoles. A resistência às equinocandinas é rara, mas encontram-se descritas estirpes

de *Candida* resistentes por mutação de genes que codificam os D-glicanos.[3] Uma nova equinocandina, a aminocandina, apresenta espectro semelhante ao da caspofungina e encontra-se em estudo por possuir uma maior semivida e poder permitir uma posologia mais conveniente.[75]

■ CASPOFUNGINA

Representa a classe e tem sido utilizada por via intravenosa em infecções sistémicas graves por *Aspergillus* (aspergilose invasiva) e *Candida* que não respondem aos azoles ou à anfotericina B (ausência de resistência cruzada), assim como nos doentes com neutropenias febris com suspeita de infecção fúngica. Não possui actividade significativa contra *Cryptococcus neoformans* ou *Histoplasma capsulatum*. É metabolizada essencialmente no fígado (os níveis plasmáticos podem ser aumentados pela ciclosporina) e não necessita de ajuste posológico na insuficiência renal, sendo um fármaco globalmente bem tolerado.[3]

■ ANIDULAFUNGINA E MICAFUNGINA

São os mais recentes membros da família das equinocandinas, ainda com pouca utilização clínica. Já se encontram disponíveis para realização de testes de sensibilidade (antifungigrama).

3. Antivíricos

As infecções das pálpebras, córnea e conjuntiva por vírus são relativamente frequentes, abrangendo no seu espectro uma diversidade de etiologias, desde as infecções adenovíricas (febre faringo-conjuntival e queratoconjuntivite epidémica) até à queratite herpética causada pelo vírus *Herpes simplex*, a forma mais comum de doença herpética ocular.
O aciclovir e o ganciclovir podem ser utilizados por via tópica no tratamento da queratite herpética, coadjuvados pelo aciclovir, valaciclovir, valganciclovir ou famciclovir por via oral nos casos de queratite estromal ou queratouveíte.[77,78] A terapêutica tópica consiste geralmente numa aplicação de gel ou pomada 5 vezes por dia até ter ocorrido reparação do epitélio, devendo o tratamento manter-se por alguns dias após a cicatrização.[2]
As infecções adenovíricas, apesar de muito contagiosas, seguem um curso habitualmente benigno e auto-limitado, não justificando em geral o recurso a fármacos antivíricos.[6] Todavia, trabalhos recentes têm sugerido a utilização de ganciclovir na queratoconjuntivite epidémica por adenovírus, com resultados promissores.[23]

■ ACICLOVIR

O aciclovir é um dos primeiros antivíricos com eficácia selectiva e boa tolerabilidade. Este fármaco é um análogo nucleosídico acíclico da guanosina, podendo considerar-se um pró-fármaco, visto ser administrado na forma inactiva, necessitando de conversão por uma timidina cínase vírica num derivado monofosforilado. A cínase vírica é muito eficaz que a cínase humana neste processo, do que resulta a grande selectividade do aciclovir para as células infectadas. O aciclovir monofosforilado é sucessivamente bi- e trifosforilado, tendo este último a capacidade de inibir a polimerase do DNA vírica, ocasionar a terminação

precoce da replicação da cadeia nucleotídica. A polimerase vírica tem também uma afinidade pelo aciclovir muito superior à da polimerase humana, contribuindo adicionalmente para a selectividade da acção farmacológica. É essencialmente virustático.[1]
O aciclovir apresenta actividade limitada aos vírus da família *Herpesviridae*, principalmente os *Herpes simplex* tipo 1 e tipo 2 (HSV) e o *Varicella zoster* (VZV). Em doses elevadas in vitro pode inibir o citomegalovírus (CMV) e o vírus Epstein-Barr (EBV), facto sem correlação clínica.[1]
Pode ser utilizado por via tópica ou sistémica (oral, intravenosa). As doses orais habituais são de 400 mg 5 vezes por dia (*herpes simplex*) ou 800 mg 5 vezes por dia (*varicella zoster*).[6]
As principais reacções adversas com a utilização tópica ocular compreendem irritação local passageira, inflamação local e queratite epitelial punctiforme. Por via sistémica estão descritas nefrotoxicidade (recomendandose ajustes posológicos na insuficiência renal) e neurotoxicidade.[51] Apesar de não se encontrar aprovado na gravidez, tem sido utilizado com frequência nesta situação, sem que se conheçam efeitos nefastos.[2]
Na patologia da superfície ocular, de acordo com o estudo HEDS,[77,78] o aciclovir tópico está indicado nas infecções herpéticas superficiais (por *Herpes simplex* e *Varicella zoster*) da pálpebra (incluindo a canaliculite), conjuntiva e córnea, com a terapêutica oral reservada geralmente aos casos de inflamação corneana estromal ou intra-ocular (ex.: uveíte) ou sistémica concomitante.

Formulações tópicas de **Aciclovir**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
30 mg/g	Zovirax	Pomada oftálmica	Bisnaga 4,5 g	Wellcome

■ VALACICLOVIR

O valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir, sendo convertido enzimaticamente, após absorção, neste último fármaco. A excelente biodisponibilidade do valaciclovir possibilita a obtenção de concentrações sistémicas de aciclovir semelhantes às da administração intravenosa.[51] O espectro de acção do valaciclovir é, como se depreende, idêntico ao do aciclovir, bem como a sua tolerabilidade (cefaleias e náuseas são os efeitos adversos mais frequentes). São necessários ajustes posológicos na insuficiência renal. Encontra-se disponível somente para administração oral, sendo as doses recomendadas de 500 mg de 12 em 12 horas para as infecções por *Herpes simplex* e de 1000 mg de 8 em 8 horas para as infecções por *Varicella zoster*.[1] Alguns estudos[79,80] sugerem que o valaciclovir pode ser também útil na profilaxia de infecções por CMV em populações de risco (ex.: imunodeprimidos). Em Oftalmologia, poderá constituir alternativa ao aciclovir oral, nas indicações em que este se encontra aprovado, essencialmente por possibilitar uma posologia mais conveniente.[6]
O facto de possibilitar concentrações sistémicas superiores de aciclovir poderá tornar o valaciclovir mais eficaz nas infecções por *Herpes zoster*.[3]

■ GANCICLOVIR

O ganciclovir é igualmente um pró-fármaco, sendo convertido em monofosfato de ganciclovir nas células infectadas pelos vírus *Herpes simplex* (HSV) e *Varicella zoster* (VZV). O trifosfato de ganciclovir tem maior afinidade para a polimerase do DNA vírica que para a enzima homóloga humana, resultando daqui a sua selectividade. No entanto, ao contrário do aciclovir, o ganciclovir é incorporado na cadeia nucleotídica em crescimento devido às características estruturais da molécula. Esta modificação é responsável pela sua maior actividade sobre o CMV, e também por uma maior toxicidade sistémica.[1]

A actividade do ganciclovir sobre os vírus HSV e VZV é comparável à do aciclovir, mas é cerca de 10 vezes superior sobre o CMV, o EBV e o Herpesvirus tipo 6 humano (HHV 6). Tal como o aciclovir, é virustático.[1]
A semivida intracelular do ganciclovir trifosforilado é superior a 24 horas, permitindo esquemas posológicos em toma única diária na supressão das infecções por CMV.[3]
Os HSV e VZV resistentes ao aciclovir (por deficiência da timidina cínase) são também resistentes ao ganciclovir. Os CMV resistentes ao ganciclovir são cada vez mais uma causa importante de retinite, encefalite e polirradiculonevrite, necessitando de terapêutica com foscarnet.[51]
O ganciclovir está disponível para administração tópica e sistémica (oral, intravenosa). A biodisponibilidade por via oral é inferior à do aciclovir.
Devido à possibilidade de nefrotoxicidade com as formas sistémicas, é também recomendado o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal. Tem sido também descrita toxicidade hematológica, hepática e neurológica.[1]
A sua utilização na gravidez e amamentação não é recomendada. As formulações tópicas oculares têm como principais efeitos adversos perturbações visuais transitórias, irritação local passageira e queratite epitelial punctiforme. Em Oftalmologia, encontra-se proposta a utilização do ganciclovir sob a forma de gel tópico na conjuntivite, queratite e queratouveíte herpéticas.[6]
Tem sido sugerida a utilização de ganciclovir na conjuntivite adenovírica pela possibilidade de reduzir a replicação vírica e a duração dos sintomas, sendo necessárias posologias de pelo menos 8 aplicações diárias.[23]

Formulações tópicas de **Ganciclovir**

Dosagem	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Embalagem	Titular da AIM
1,5 mg/g	Virgan	Gel oftálmico	Bisnaga 5 g	Théa

■ VALGANCICLOVIR

O valganciclovir (éster L-valil-ganciclovir) é um pró-fármaco do ganciclovir. Após administração por via oral, é rapidamente hidrolisado em ganciclovir, garantindo uma biodisponibilidade superior a 60%. Tal permite a obtenção de concentrações de ganciclovir comparáveis às da administração por via intravenosa.[3]
As restantes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas são idênticas às do ganciclovir, realçando-se apenas que o facto deste pró-fármaco garantir concentrações muito superiores de ganciclovir poderá facilitar a acção antivírica sobre estirpes pouco susceptíveis.

■ FAMCICLOVIR E PENCICLOVIR

O famciclovir é um pró-fármaco do penciclovir, e por si só não tem actividade antivírica intrínseca.[3] A sua conversão *in vivo* em penciclovir permite aumentar a biodisponibilidade oral (para 65-77%) deste último.
O penciclovir é um análogo nucleosídico acíclico da guanosina e é semelhante ao aciclovir na sua actividade contra os vírus *Herpes simplex* e *Varicella zoster.* Uma vez nas células infectadas, necessita igualmente de conversão à forma trifosforilada (reacção inicial pela timidina cínase vírica) para poder inibir a polimerase de DNA vírica. Não sendo em geral tão potente como o aciclovir, tem a vantagem de atingir concentrações intracelulares superiores e mais duradouras (semivida 7-20 horas).[3]
As resistências a estes fármacos têm sido raras.[3]
O famciclovir destina-se à administração por via oral nas infecções herpéticas (HSV e VZV). Ambos os fármacos são desprovidos de interacções medicamentosas significativas. A sua segurança na gravidez não se encontra estabelecida.[3]
Em alguns países (incluindo Portugal) encontram-se aprovadas formulações tópicas dermatológicas de penciclovir.[3] De notar que as mesmas não são adequadas para a superfície ocular.

■ BRIVUDINA

A brivudina é um análogo nucleosídico da timidina, actuando por mecanismo similar ao do aciclovir. Em contraste com este último, a brivudina possui actividade selectiva sobre o vírus *Varicella zoster*.[3] Está disponível para utilização sistémica apenas (via oral), podendo ser administrado uma vez por dia.[2]
As principais reacções adversas incluem náuseas, vómitos, dores abdominais, diarreia, cefaleias e vertigens.
A brivudina inibe irreversivelmente a enzima responsável pela metabolização do 5-fluoruracilo e outros derivados da pirimidina, causando um aumento significativo da toxicidade do 5-FU e de outras 5-fluoropirimidinas. Deve ser utilizada com precaução se existir doença hepática ou se associada a outros hepatotóxicos.[3] A sua utilização está contra-indicada na gravidez e amamentação. Em Oftalmologia, tem sido sugerida a utilização da brivudina na terapêutica sistémica adjuvante do herpes zoster oftálmico, com a vantagem posológica da toma única diária durante 7 dias. Recomenda-se o início do tratamento nas primeiras 72 horas após o aparecimento das manifestações cutâneas.

■ TRIFLURIDINA E VIDARABINA

A trifluridina (colírio a 1%) e a vidarabina (pomada a 3%) estão aprovadas nos EUA para aplicação tópica na queratite epitelial herpética. Não se encontram disponíveis na Europa.[3]

4. Antiparasitários

Refere-se nesta secção apenas um fármaco com acção sobre a amiba *Acanthamoeba* e indicado no tratamento da infecção da superfície ocular associada a este protozoário, pela sua relevância e particular gravidade.

■ PROPAMIDINA

Esta substância pertence ao grupo das diamidinas aromáticas.[1]
Encontra-se aprovada no Reino Unido, na forma de colírio e pomada (Brolene®), na terapêutica tópica da queratite por *Acanthamoeba*. Diversos estudos comprovaram o seu sucesso no tratamento desta forma particularmente resistente de queratite.[6]
Não se encontra disponível em Portugal, podendo ser obtida por importação.

Para terapêutica adjuvante da queratite por *Acanthamoeba,* ver também, atrás, Neomicina, Polimixina B, Bacitracina, Cetoconazol, Clotrimazol, Itraconazol, Voriconazol e, mais adiante, Clorohexidina, Polihexametileno biguanida (PHMB).

5. Outros etiotrópicos

Numa perspectiva histórica, recorde-se o avanço que representou o nitrato de prata na profilaxia da conjuntivite gonocócica do recém-nascido, entretanto abandonada pela toxicidade conjuntival que ocasionava e pela disponibilidade de antibioterapia mais eficaz (tetraciclinas).

Distinguem-se classicamente os anti-sépticos, com a capacidade de destruir microorganismos patogénicos e evitar a sua proliferação em tecidos vivos, dos desinfectantes, que possuem a mesma capacidade quando aplicados em materiais inertes. Nem uns nem outros garantem a esterilização, ou seja, a eliminação absoluta de toda e qualquer forma de vida.[1]

Em Oftalmologia, tais compostos têm particular aplicação na profilaxia de infecções em todas as fases que antecedem, acompanham e são posteriores a uma intervenção cirúrgica, sendo aplicados na equipa cirúrgica, nos materiais envolvidos e no próprio doente. Tais compostos, em particular os desinfectantes, são de natureza variada e a sua discussão ultrapassa o âmbito deste livro.

No entanto, alguns anti-sépticos revelaram-se promissores, por via tópica, no tratamento primário ou adjuvante de certas infecções da superfície ocular, como detalharemos a seguir.

Iodóforos

■ IODOPOVIDONA

Este composto é um anti-séptico à base de iodo, o menos irritante e menos tóxico dos halogéneos. O iodo actua na forma livre e tem acção oxidante que desnatura e destrói as proteínas celulares dos microorganismos (é bactericida, esporicida, fungicida e virucida e actua sobre protozoários).[1]

O iodo pode existir em duas formas: uma solução alcoólica (tintura com 2% de iodo e 2,4% de iodeto de sódio) para aplicação

sobre a pele, e uma solução aquosa (soluto de Lugol com 5% de iodo e 10% de iodeto de potássio), para aplicação em mucosas.[1] A formulação para utilização tópica ocular consiste na solução aquosa previamente descrita.

A iodopovidona é um iodóforo, isto é, um complexo de iodo com outra molécula, neste caso com a polivinilpirrolidona. Estes complexos funcionam como reservatórios a partir dos quais o iodo se liberta lentamente, melhorando a tolerabilidade do composto.[3] A diluição da iodopovidona aumenta a concentração de iodo livre (por facilitar a dissociação do complexo), sendo uma solução a 0,1% muito mais eficaz que uma a 10%.[1]

É uma substância em geral bem tolerada, constituindo a dermatite de contacto e a hipersensibilidade as reacções adversas mais frequentes. A interferência com a função tiroideia é extremamente rara.[1]

A utilização da iodopovidona a 5% na profilaxia pré- e pós-operatória de infecções está bem documentada[55] (redução em até 97% das contagens bacterianas após aplicação nos fundos-de-saco conjuntivais), demonstrando-se uma redução da incidência de endoftalmite após facoemulsificação, quando aplicada por 3 minutos nos fundos-de-saco conjuntivais previamente à cirurgia.[50] Tal estratégia poderá ser complementada com nova aplicação no final da cirurgia.

Em Oftalmologia pode ter ainda interesse como monoterapia da conjuntivite bacteriana infantil,[5] dado a natureza auto-limitada da doença, e na irrigação dos canalículos na canaliculite.[6]

A iodopovidona encontra-se disponível em Portugal nas formas de solução alcoólica e aquosa, podendo esta última dar origem à preparação de soluções tópicas oculares.[2]

Biguanidas

■ CLORO-HEXIDINA

Este composto é um membro da família das biguanidas e na forma de cloridrato, acetato ou gluconato constitui um anti-séptico potente.[3] Em concentrações baixas perturba a permeabilidade da membrana celular dos microorganismos, e em concentrações crescentes precipita as proteínas e os ácidos nucleicos.[1]
A cloro-hexidina tem acção bactericida e fungistática, sendo contudo desprovida de acção sobre bactérias álcool-ácido resistentes, esporos ou vírus. Exibe também actividade sobre diversos protozoários.[1]
Pode ser preparada em solução aquosa ou alcoólica, esta última mais eficaz pela maior estabilidade.[3]
Em solução aquosa a 0,1% demonstrou a capacidade, *in vitro,* de eliminar 99,9% das estirpes de *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.[81]
A cloro-hexidina possui baixa toxicidade tópica e sistémica, com má absorção oral, não sendo praticamente absorvida pela pele (a dermatite de contacto é a reacção adversa mais frequente).[1]
Em Oftalmologia, além da utilização na lavagem das mãos para profilaxia da infecção operatória e nosocomial, está descrita, com resultados variáveis,[7, 82] a sua utilização tópica ocular como adjuvante na terapêutica da queratite por *Acanthamoeba*.[6]

■ POLIHEXAMETILENO BIGUANIDA (PHMB)

A PHMB é um anti-séptico catiónico pertencente também ao grupo das biguanidas, estando especificamente indicada no tratamento, por via tópica, da queratite por *Acanthamoeba,*[83] apesar de não se encontrar especificamente aprovada pela FDA norte-americana ou pelos congéneres europeus. Não se encontra disponivel para uso tópico ocular em Portugal, podendo ser obtida por importação.

Hipocloritos

■ HIPOCLORITO DE SÓDIO

Uma solução isotónica de hipoclorito de sódio a 0,06% (Amukine®) tem sido ensaiada como anti-séptico pré-operatório em Oftalmologia. Demonstrou eficácia e tolerabilidade comparáveis às da solução de iodopovidona a 5%, podendo constituir uma alternativa a esta em casos de alergia aos iodóforos.[84] Espera-se para breve a sua aprovação para uso tópico ocular em Portugal.

Enumeração alfabética dos antimicrobianos tópicos oculares disponíveis em Portugal e respectivas formulações comerciais

Subst. activa	Colírio	Pomada oftálmica
Aciclovir	...	Zovirax
Ácido fusídico	Fucithalmic	Fucithalmic (gel)
Azitromicina	Azyter	...
Ciprofloxacina	Oftacilox	Oftacilox
Cloranfenicol	Clorocil Micetinoftalmina Colircusi Medrivás Antibiótico *(+ medroxiprogesterona + tetrizolina)*	Clorocil Micetinoftalmina Predniftalmina *(+ prednisolona)*
Clotrimazol	Diomicete	...
Framicetina	Frakidex *(+ dexametasona)*	Frakidex *(+ dexametasona)*
Ganciclovir	...	Virgan (gel)
Gentamicina	Gentocil Ophtagram Dexamytrex Ophtiole *(+ dexametasona)* Indobiotic *(+ indometacina)* Colircusi Gentadexa *(+ dexametasona + tetrizolina)*	Gentocil Ophtagram Dexamytrex *(+ dexametasona)*
Levofloxacina	Oftaquix	...
Lomefloxacina	Okacin	...
Moxifloxacina	Vigamox	...

Subst. activa	Colírio	Pomada oftálmica
Neomicina	Dexaval-O *(+ dexametasona)* FML Neo *(+ fluorometolona)* Neodavisolona *(+ prednisolona)*	Meocil *(+ sulfacetamida + prednisolona)*
Norfloxacina	Chibroxol	...
Ofloxacina	Floxedol Exocin	Floxedol (gel)
Oxitetraciclina	...	Terricil
Polimixina B	Conjunctilone *(+ neomicina)* Conjunctilone-S *(+ neomicina + prednisolona)*	...
Sulfacetamida	...	Meocil *(+ prednisolona + neomicina)*
Tobramicina	Tobrex Tobradex *(+ dexametasona)*	Tobrex
Trimetoprim	Oftalmotrim *(+ polimixina B)*	

VI
Susceptibilidade e Resistência Microbiana

Introdução

Esta secção pretende ilustrar o conhecimento crescente acerca dos mecanismos de susceptibilidade e resistência aos fármacos evidenciados pelos agentes infecciosos. Os perfis de resistência actualmente caracterizados para infecções sistémicas podem ser distintos daqueles associados à antibioterapia tópica das infecções oculares. De ambos se fará aqui um breve resumo, na medida em que os novos fármacos e esquemas terapêuticos que têm sido ensaiados reflectem a experiência acumulada com a utilização dos fármacos actuais e a documentação da sua eficácia.

Factores de susceptibilidade e resistência aos antimicrobianos

Em última análise, a terapêutica bem sucedida de uma infecção depende da concentração da forma activa do antimicrobiano atingida no local da infecção, com capacidade de fixação a determinado alvo molecular específico no agente infectante, e que terá de ser pelo menos suficiente para inibir o crescimento do microorganismo. Tal acção dos fármacos bacteriostáticos (no casos de infecções bacterianas) será suficiente para a contenção da infecção e erradicação do microorganismo desde que o sistema imunológico se encontre intacto. Caso contrário, um fármaco bactericida que induza directamente a morte da bactéria será necessário. A concentração do fármaco que é tóxica para os agentes infectantes deverá ainda ser inferior àquela que seria tóxica para as células humanas. Se todas estas condições se cumprirem, poder-se-á dizer que determinado microorganismo é susceptível ao antimicrobiano.[3]

Conforme referido previamente neste texto, os testes de sensibilidade *in vitro* baseiam-se nas concentrações séricas atingíveis por um fármaco. Todavia, as concentrações observadas no local da infecção podem ser muito diferentes. Factores locais (ex. pH baixo, concentração proteica elevada, metabolismo anaeróbio) podem influenciar essa actividade. No caso específico da superfície ocular e segmento anterior do olho, essas concentrações são geralmente muito superiores, fruto da aplicação tópica directa (note-se contudo o papel das camadas celulares e estrutura molecular da córnea como barreira à difusão eficaz de fármacos para a câmara anterior). No caso do vítreo e segmento posterior, poderá verificar-se o contrário, quer para fármacos administrados topicamente, quer para fármacos administrados por via sistémica (papel da barreiras hemato-oculares).[3]

Os organismos infecciosos têm a capacidade de resistir à acção

dos fármacos etiotrópicos por um ou mais de três mecanismos gerais:
– o fármaco não tem acesso ao seu alvo molecular;
– o fármaco não atinge o alvo na forma activa;
– o alvo foi alterado e não tem afinidade para o fármaco.

Para as infecções fúngicas e víricas, a selecção de fármacos tópicos disponíveis comercialmente é limitada. Nestes casos, a associação de fármacos por via oral ou a instilação tópica de soluções preparadas para via intravenosa, directamente ou com diluições, pode ser uma alternativa nas infecções graves ou refractárias ao tratamento tópico convencional.
Será interessante acrescentar-se que diversos antibacterianos clássicos apresentam actividade antifúngica moderada, sendo exemplos o cloranfenicol, quinolonas como a moxifloxacina, beta-lactâmicos como a amoxicilina e a cefazolina e aminoglicosídeos como a tobramicina. Pensa-se que tal pode explicar a melhoria clínica de úlceras corneanas fúngicas tratadas com estes antibacterianos. Todavia, a sua eficácia é muito inferior à dos antifúngicos clássicos. Também alguns preservantes, como o cloreto de benzalcónio (BAK), apresentam actividade antimicrobiana.[85]

Resistência aos antibacterianos

A emergência de resistências das bactérias aos antibióticos é fruto da pressão de selecção a que estas são sujeitas no ambiente farmacológico, associada à taxa elevada de replicação e consequente mutagénese a que as células bacterianas estão sujeitas. Podendo um traço genético de resistência ser transmitido verticalmente às células-filhas, o mecanismo mais comum de aquisição de resistências é na realidade a transmissão horizontal de determinantes de resistência, muitas vezes entre espécies diferentes. Por exemplo, o gene que codifica a beta-

lactamase estafilocócica pode ser transmitido por um plasmídeo a estirpes não relacionadas, como os *Enterococcus*. Transferências de material genético foram também documentadas entre *Escherichia coli*, *Neisseria* spp e *Haemophilus* spp.[3]
Secundariamente, tem sido postulado que, dada a capacidade dos fármacos tópicos serem absorvidos em parte para a circulação sistémica, as baixas concentrações atingidas no sangue podem facilitar uma pressão selectiva para a sobrevivência de estirpes resistentes noutros locais do organismo. Todavia, nunca se demonstrou *in vivo* o aparecimento de resistência sistémica após instilação ocular de antibacterianos.[86]
Para se poder ilustrar a dimensão e gravidade emergente do problema da resistência bacteriana refira-se que, actualmente, mais de 50% das estirpes de *Streptococcus pneumoniae* são resistentes à penicilina, maioritariamente por modificação do local-alvo de ligação ao antibiótico beta-lactâmico, a PBP (*penicillin-binding protein*). Têm surgido diversas estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* e *Haemophilus* produtoras de beta-lactamases e como tal com a capacidade de inactivar estes antibióticos.
Alguns géneros bacterianos (*Streptococcus*, anaeróbios) têm apresentado perfis de resistência crescente às fluoroquinolonas.[12] O número de estirpes de *N. gonorrhoeae* resistentes à ciprofloxacina tem aumentado consideravelmente desde 2006, prevendo-se que a médio prazo este antibiótico deixe de estar indicado nas infecções por aquela bactéria.
Os *Staphylococcus* resistentes à meticilina são hoje em cada vez maior número, assim como as estirpes resistentes à vancomicina.[3] Têm sido reportados com frequência crescente isolamentos de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em conjuntivites e queratites bacterianas, e o risco de colonização com estas estirpes é maior em doentes residentes em lares.[12,19]
Alguns casos ocorreram após cirurgia querato-refractiva.[12] O aumento desta frequência tem acompanhado a tendência crescente de infecções por MRSA oriundas da comunidade. De

notar que as fluoroquinolonas (incluindo as de 3ª e 4ª geração) têm fraca actividade sobre os MRSA.[12,87] A proliferação de estirpes Gram positivas multirresistentes poderá exigir o ensaio de novos fármacos por via tópica (caso do linezolido para as bactérias resistentes à vancomicina).[71]
O uso generalizado de PCR para detecção do genoma bacteriano tem fornecido informação crucial relativamente aos padrões de resistência.[88] Entre os dados mais alarmantes, apontem-se as frequentes epidemias de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente nos EUA, e o facto de estarem hoje documentadas documentadas estirpes de *Enterococcus, Pseudomonas* e *Enterobacter* resistentes a todos os antibacterianos conhecidos.[89]
A síntese de quinolonas de quarta geração para aplicação tópica tem permitido, até ao momento, conter a emergência de estirpes resistentes, as quais até ao momento têm sido documentadas ocasionalmente entre a flora ocular Gram positiva habitual.[90,91]

Resistência aos antifúngicos

Existe grande heterogeneidade na relação dos fungos com as diversas classes de antifúngicos. Uma das características destes organismos é a grande disparidade intra-espécie na resposta aos antifúngicos, muitas vezes com fraca correlação com o antifungigrama.[92]
Tal aspecto é particularmente evidente com os triazoles, para os quais se podem verificar respostas clínicas muito diferentes, mesmo dentro da mesma classe e com as mesmas concentrações inibitórias mínimas (CIM) determinadas *in vitro*. Na literatura encontram-se documentadas diversas falências clínicas do tratamento de queratites fúngicas com voriconazol, apesar de sensibilidade *in vitro.*[92]
De um modo geral, a resistência aos azoles tem emergido gradualmente no contexto de terapêuticas prolongadas,

exemplificadas na profilaxia e tratamento de infecções fúngicas em doentes com infecção VIH. Para certos géneros, como a *Candida*, a resistência é cruzada entre todos os azoles.[3]
Estirpes de fungos resistentes aos azoles mantêm susceptibilidade às equinocandinas (ex. *Candida*).[3]
Por outro lado, para certas classes de antifúngicos a resistência foi sempre pouco significativa e continua actualmente rara, como é o caso da anfotericina B.[3]
Novos métodos, como a citometria de fluxo, têm possibilitado o estabelecimento de perfis de susceptibilidade e mecanismos de resistência dos diversos fungos aos fármacos etiotrópicos, com tempos de incubação tão breves como uma a duas horas.[93]

Resistência aos antivíricos

Os vírus têm uma tendência natural para resistirem aos fármacos etiotrópicos, por uma série de razões:

- Apesar de muitos compostos evidenciarem actividade antivírica *in vitro*, muitos deles possuem toxicidade inaceitável para as células eucarióticas humanas.
- Os antivíricos têm em geral espectro de acção reduzido por serem específicos para determinada proteína ou enzima vírica (geralmente associadas à replicação de ácidos nucleicos ou à síntese proteica).
- Mutações pontuais de nucleotídeos conducentes à substituição de um único aminoácido são em geral suficientes para induzir resistência aos fármacos.
- Os antivíricos hoje disponíveis inibem a replicação vírica activa, pelo que esta pode continuar se o fármaco for interrompido, devendo o sistema imunológico encontrar-se íntegro para a adequada eliminação da infecção; como tal, pode haver falência clinica no tratamento de uma infecção vírica num hospedeiro imunocomprometido, mesmo que não haja resistência documentada ao antivírico.

- Os antivíricos actuais não eliminam vírus em estado latente, apesar de alguns fármacos terem interesse na supressão crónica da reactivação da doença.
- A eficácia clínica depende de os fármacos atingirem concentrações eficazes da sua forma activa no local da infecção, geralmente no interior das células humanas; por vezes, tal significa dependência de sistemas enzimáticos celulares para essa activação (p.e. fosforilação intracelular do aciclovir e ganciclovir); para mais, transportadores nas células corneanas como o MRP5 podem ser responsáveis pelo efluxo activo destes fármacos com prejuízo da sua eficácia.
- Os testes de sensibilidade *in vitro* aos antivíricos não se encontram normalizados, pelo que a correlação entre estes resultados e a resposta clínica tende a ser fraca.[3,9]

A resistência dos vírus *herpes simplex* ao aciclovir deve-se geralmente a uma timidina cínase vírica ausente ou com menor afinidade para os fármacos (mais frequente) ou a uma polimerase de DNA alterada (mais rara). A resistência fenotípica é tipicamente definida por CIM's in vitro superiores a 2-3 microgramas/ mL, sugerindo falência terapêutica em doentes imunodeprimidos. As estirpes de HSV deficientes em timidina cínase são também pouco susceptíveis ao ganciclovir e ao penciclovir, e por vezes essa resistência é cruzada com o foscarnet. A identificação de queratites herpéticas refractárias ao tratamento com aciclovir pode justificar a realização de testes de susceptibilidade.[3,94]

A resistência do vírus *varicella zoster* é ocasionada em geral por mutações na timidina cínase vírica, sendo menos comuns as mutações da polimerase de DNA. O valaciclovir, dado garantir biodisponibilidade superior do aciclovir, poderá ser menos susceptível às resistências por este vírus.[3]

O CMV pode desenvolver resistência ao ganciclovir primariamente por redução da sua fosforilação intracelular, o que pode elevar as CIM's mais de 20 vezes. Estão também descritas

mutações da polimerase de DNA. As estirpes dotadas de ambos os mecanismos são altamente resistentes, podendo essa resistência ser cruzada com o cidofovir e o foscarnet.[3] O valganciclovir permite em parte contornar níveis moderados de resistência ao garantir concentrações de ganciclovir muito superiores. A probabilidade de selecção de estirpes de CMV resistentes ao ganciclovir é maior nos doentes imunodeprimidos.

Resistência aos antiparasitários

Pouca informação existe disponível sobre os perfis de resistência dos organismos protozoários aos antimicrobianos. Tal como para os antifúngicos, existe uma fraca correlação entre a sensibilidade documentada *in vitro* e aquela verificada na clínica. A este respeito, importará citar a queratite amebiana, em que já foram descritas estirpes de Acanthamoeba resistentes à hexamidina e à clorexidina.[28]

Um trabalho analisou o perfil de resistência deste organismo aos fármacos utilizados mais habitualmente: PHMB, clorexidina, propamidina e hexamidina. Concluíram que a má correlação entre a resposta *in vitro* e *in vivo* podia observar-se nos dois sentidos: *in vitro*, quase todas as estirpes eram resistentes à propamidina, mas clinicamente esta revelava-se eficaz; a hexamidina só era cisticida em concentrações elevadas; a PHMB e a clorexidina revelaram excelentes perfis de sensibilidade no laboratório, mas as respostas clínicas foram variáveis.[29]

VII Bibliografia

Bibliografia

Enumeram-se abaixo, pela ordem de entrada no texto, as principais referências bibliográficas que suportam o conteúdo deste guia, e que podem ser consultadas para aprofundar ou esclarecer qualquer informação aqui transmitida.

[1] Guimarães, S., Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. Quinta ed. 2006: Porto Editora.

[2] Osswald, W., Prontuário Terapêutico. Sétima ed. 2007: INFARMED.

[3] Brunton, L., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh ed. 2006: McGraw Hill.

[4] Robert, P.Y. and J.P. Adenis, Comparative review of topical ophthalmic antibacterial preparations. Drugs, 2001. 61(2): p. 175-85.

[5] Isenberg, S.J., et al., A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. Am J Ophthalmol, 2002. 134(5): p. 681-8.

[6] Ehlers, J., The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease. Fifth ed. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.

[7] Seal, D., et al., Successful medical therapy of Acanthamoeba keratitis with topical chlorhexidine and propamidine. Eye, 1996. 10 (Pt 4): p. 413-21.

[8] Feghhi, M., A.Z. Mahmoudabadi, and M. Mehdinejad, Evaluation of fungal and bacterial contaminations of patient-used ocular drops. Med Mycol, 2007: p. 1-5.

[9] Karla PK, et al. Expression of multidrug resistance associated protein 5 (MRP5) on cornea and its role in drug efflux. J Ocul Pharmacol Ther. 2009 Apr;25(2):121-32.

[10] Poon, A., P.J. McCluskey, and D.A. Hill, Eye injuries in patients with major trauma. J Trauma, 1999. 46(3): p. 494-9.

[11] Graham, J.E., et al., Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. 48(12): p. 5616-23.

[12] American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Bacterial Keratitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.

[13] Borazjani, R.N., B. Levy, and D.G. Ahearn, Relative primary adhesion of Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens and Staphylococcus aureus to HEMA-type contact lenses and an extended wear silicone hydrogel contact lens of high oxygen permeability. Cont Lens Anterior Eye, 2004. 27(1): p. 3-8.

[14] de la Cruz, J. and R. Pineda, 2nd, LASIK-associated atypical mycobacteria keratitis: a case report and review of the literature. Int Ophthalmol Clin, 2007. 47(2): p. 73-84.

[15] Garg P, et al. Microbial keratitis after LASIK. J Refract Surg. 2010 Mar;26(3):209-16.

[16] Sun, X.G., et al., Etiological analysis on ocular fungal infection in the period of 1989 - 2000. Chin Med J (Engl), 2004. 117(4): p. 598-600.

[17] Bharathi, J.M., et al., A study of the spectrum of Acanthamoeba keratitis: a three-year study at a tertiary eye care referral center in South India. Indian J Ophthalmol, 2007. 55(1): p. 37-42.

[18] Bohigian, G., Handbook of Ocular Infections, Inflammation, and External Diseases. 2004: Slackbooks.

[19] American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Conjunctivitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.

[20] Rose, P.W., et al., Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet, 2005. 366(9479): p. 37-43.

[21] Meltzer JA , et al. Identifying children at low risk for bacterial conjunctivitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010 Mar;164(3):263-7.

[22] Bertino JS, Zhang JZ. Besifloxacin, a new ophthalmic fluoroquinolone for the treatment of bacterial conjunctivitis. Expert Opin Pharmacother. 2009 Oct;10(15):2545-54.

[23] Trousdale MD, Goldschmidt PL, Nóbrega R. Activity of ganciclovir against human adenovirus type-5 infection in cell culture and cotton rat eyes. Cornea. 1994 Sep;13(5):435-9.

[24] Bourcier, T., Infections cornéennes - Diagnostic et traitment. 2004: Elsevier.

[25] Moreira, R.J., Bodas, M.A., Fonseca, J.C., Santos, O., Castro-Correia, J., Aetiology of microbial keratitis in Northern Portugal. Acta Oftlamológica, 1992. 3(3): p. 50-4.

[26] Ly, C.N., et al., Bacteria commonly isolated from keratitis specimens retain antibiotic susceptibility to fluoroquinolones and gentamicin plus cephalothin. Clin Experiment Ophthalmol, 2006. 34(1): p. 44-50.

[27] Geffen N, at al. Chlorhexidine gluconate 0.02% as adjunct to primary treatment for corneal bacterial ulcers. Isr Med Assoc J. 2009 Nov;11(11):664-8.

[28] Bang S, et al. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol. 2010 Jan;149(1):66-9. Epub 2009 Oct 28.

[29] Pérez-Santonja JJ, et al. Persistently culture positive acanthamoeba keratitis: in vivo resistance and in vitro sensitivity. Ophthalmology. 2003 Aug;110(8):1593-600.

[30] American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Blepharitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.

[31] John T, Shah AA. Use of azithromycin ophthalmic solution in the treatment of chronic mixed anterior blepharitis. Ann Ophthalmol (Skokie). 2008 Summer;40(2):68-74.

[32] Luchs J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. Adv Ther. 2008 Sep;25(9):858-70.

[33] Lin SC, et al. Clinical characteristics and factors associated the outcome of lacrimal canaliculitis. Acta Ophthalmol. 2010 Jan 8..[Epub ahead of print]

[34] Lee MJ, et al. One-snip punctoplasty and canalicular curettage through the punctum: a minimally invasive surgical procedure for primary canaliculitis. Ophthalmology. 2009 Oct;116(10):2027-30. e2. Epub 2009 Jul 18.

[35] Maheshwari R, et al. Acute dacryocystitis causing orbital cellulitis and abscess. Orbit. 2009;28(2-3):196-9.

[36] Baskin DE, et al. The timing of antibiotic administration in the management of infant dacryocystitis. J AAPOS. 2008 Oct;12(5):456-9. Epub 2008 Jul 2.

[37] Babar TF, et al. Risk factors of preseptal and orbital cellulitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2009 Jan;19(1):39-42.

[38] Savar A, Kirszrot J, Rubin PA. Canalicular involvement in dog bite related eyelid lacerations. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2008 Jul-Aug;24(4):296-8.

[39] Rudloe TF, et al. Acute Periorbital Infections: Who Needs Emergent Imaging? Pediatrics. 2010 Mar 1..[Epub ahead of print]

[40] Fincham G, Bhutta MF. Orbital cellulitis: assessment and management. Br J Hosp Med (Lond). 2009 Jul;70(7):M108-10.

[41] Hammoudi DS, et al. Patterns of perioperative prophylaxis for cataract surgery in Canada, Canadian journal of ophthalmology, 2007, vol. 42, no5, pp. 681-688

[42] Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors, J Cataract Refract Surg. 2007 Jun;33(6):978-88.

[43] Ang GS, Barras CW. Prophylaxis against infection in cataract surgery: a survey of routine practice, Eur J Ophthalmol. 2006 May-Jun;16(3):394-400.

[44] A. Bron, C. Creuzot-Garcher. Prophylaxie des endophtalmies après chirurgie de cataracte, Journal Français d'OphtalmologieVol 30, N° 10 Décembre 2007 pp. 1027-1036.

[45] Sharifi E, et al. Cost-effectiveness analysis of intracameral cefuroxime use for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery, Ophthalmology. 2009 Oct;116(10):1887-96.

[46] Lane SS, et al. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery, J Cataract Refract Surg. 2008 Sep;34(9):1451-9.

[47] O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS., Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin, J Cataract Refract Surg. 2007 Oct;33(10):1790-800.

[48] Liesegang TJ. Intracameral antibiotics: Questions for the United States based on prospective studies, J Cataract Refract Surg. 2008 Mar.

[49] Gordon-Bennett P, et al. A survey of measures used for the prevention of postoperative endophthalmitis after cataract surgery in the United Kingdom, Eye (Lond). 2008 May;22(5):620-7.

[50] Carrim Z, et al. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery, Eur J Ophthalmol. 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.

[51] Cunha, B., Antibiotic Essentials. Sixth ed. 2007: Physicians' Press.

[52] Magela Garat, MD, et al. Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery - endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study. J Cataract Refract Surg 2009; 35:637–642.

[53] Romero P, Mendez I, Salvat M, et al. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2006; 32:438–441.

[54] Lundstrom, M., et al., Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. Ophthalmology, 2007. 114(5): p. 866-70.

[55] Ou, J.I. and C.N. Ta, Endophthalmitis prophylaxis. Ophthalmol Clin North Am, 2006. 19(4): p. 449-56.

[56] Seal, D.V., et al., ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multicenter study. J Cataract Refract Surg, 2006. 32(3): p. 396-406.

[57] Gupta MS, McKee HD, Saldaña M, Stewart OG. Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime. J Cataract Refract Surg. 2005 Jun;31(6):1163-6.

[58] Flach, A.J., Chloramphenicol and aplastic anemia. Am J Ophthalmol, 1982. 93(5): p. 664-6.

[59] Fernandez de Sevilla, T., et al., Adult pure red cell aplasia following topical ocular chloramphenicol. Br J Ophthalmol, 1990. 74(10): p. 640.

[60] Lam, R.F., et al., Topical chloramphenicol for eye infections. Hong Kong Med J, 2002. 8(1): p. 44-7.

[61] Walker, S., et al., Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. Eye, 1998. 12 (Pt 5): p. 875-9.

[62] Chiambaretta, F., et al., Tear concentrations of azithromycin following topical administration of a single dose of azithromycin 0.5%, 1.0%, and 1.5% eyedrops (T1225) in healthy volunteers. Eur J Ophthalmol, 2008. 18(1): p. 13-20.

[63] Hong KC, et al. Lack of macrolide resistance in Chlamydia trachomatis after mass azithromycin distributions for trachoma. Emerg Infect Dis. 2009 Jul;15(7):1088-90.

[64] Everitt, H.A., P.S. Little, and P.W. Smith, A randomised controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice. BMJ, 2006. 333(7563): p. 321.

[65] Healy, D.P., et al., Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. Cornea, 2004. 23(3): p. 255-63.

[66] Asbell, P.A., et al., Ocular TRUST: Nationwide Antimicrobial Susceptibility Patterns in Ocular Isolates. Am J Ophthalmol, 2008. 145(6): p. 951-8.

[67] Davies, T.A., et al., Infrequent occurrence of single mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase genes among US levofloxacin-susceptible clinical isolates of Streptococcus pneumoniae from nine institutions (1999-2003). J Antimicrob Chemother, 2006. 57(3): p. 437-42.

[68] Katz, H.R., et al., Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. Cornea, 2005. 24(8): p. 955-8.

[69] O'Brien, T.P., S.A. Arshinoff, and F.S. Mah, Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. J Cataract Refract Surg, 2007. 33(10): p. 1790-800.

[70] Jackson WB, et al. Treatment of acute bacterial conjunctivitis: 1% fusidic acid viscous drops vs. 0.3% tobramycin drops. Can J Ophthalmol. 2002 Jun;37(4):228-37; discussion 237.

[71] Saleh M, et al. Ocular penetration of topically applied linezolid in a rabbit model. J Cataract Refract Surg. 2010 Mar;36(3):488-92.

[72] Klont, R.R., et al., Successful treatment of Fusarium keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. Clin Infect Dis, 2005. 40(12): p. e110-2.

[73] Bunya, V.Y., et al., Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. Am J Ophthalmol, 2007. 143(1): p. 151-3.

[74] Sponsel, W., et al., Topical voriconazole as a novel treatment for fungal keratitis. Antimicrob Agents Chemother, 2006. 50(1): p. 262-8.

[75] Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. J Antimicrob Chemother. 2008 Jan;61 Suppl 1:i19-30.

[76] Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. Clin Ther. 2007 Sep;29(9):1862-86.

[77] Sudesh, S. and P.R. Laibson, The impact of the herpetic eye disease studies on the management of herpes simplex virus ocular infections. Curr Opin Ophthalmol, 1999. 10(4): p. 230-3.

[78] Ziahosseini, K. and K. Ikram, Current clinical practice of consultant ophthalmologists in treating herpetic eye disease in the United Kingdom. Eye, 2008. Mar 14.[Epub ahead of print]

[79] Biron, K.K., Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. Antiviral Res, 2006. 71(2-3): p. 154-63.

[80] Pavlopoulou, I.D., et al., A comparative randomised study of valacyclovir vs. oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. Clin Microbiol Infect, 2005. 11(9): p. 736-43.

[81] Kanazawa, K. and Y. Ueda,.[Bactericial activity of chlorhexidine gluconate against recent clinical isolates of various bacterial species in Japan] Jpn J Antibiot, 2004. 57(5): p. 449-64.

[82] Gooi, P., et al., Acanthamoeba keratitis: persistent organisms without inflammation after 1 year of topical chlorhexidine. Cornea, 2008. 27(2): p. 246-8.

[83] Donoso, R., J.J. Mura, and M. Lopez,.[Acanthamoeba keratitis treated with propamidine and polyhexamethyl biguanide (PHMB)] Rev Med Chil, 2002. 130(4): p. 396-401.

[84] Auclin F, et al. Clinical evaluation of the ocular safety of Amukine 0.06% solution for local application versus povidone iodine (Bétadine) 5% solution for ocular irrigation in preoperative antisepsis. J Fr Ophtalmol. 2002 Feb;25(2):120-5.

[85] Day S, et al. Activity of antibiotics against Fusarium and Aspergillus. Br J Ophthalmol. 2009 Jan;93(1):116-9. Epub 2008 Oct 24.

[86] Brown L. Resistance to ocular antibiotics: an overview. Clin Exp Optom. 2007 Jul;90(4):258-62.

[87] Major JC Jr, et al. Staphylococcus aureus endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. Am J Ophthalmol. 2010 Feb;149(2):278-283.e1. Epub 2009 Nov 18.

[88] Yeung SN, et al. Applications of the polymerase chain reaction in clinical ophthalmology. Can J Ophthalmol. 2009 Feb;44(1):23-30.

[89] Peng CH, et al. Multiresistant enterococci: a rare cause of complicated corneal ulcer and review of the literature. Can J Ophthalmol. 2009 Apr;44(2):214-5.

[90] Labetoulle M, Chiquet C. Fluoroquinolones in ophthalmology: mechanisms of action and resistance. J Fr Ophtalmol. 2008 Oct;31(8):795-801.

[91] Shin Hae Park, et al. The Resistance Patterns of Normal Ocular Bacterial Flora to 4 Fluoroquinolone Antibiotics. Cornea 2009;28:68–72

[92] Elmer Y. Tu, Anna J. Park. Recalcitrant Beauveria bassiana Keratitis - Confocal Microscopy Findings and Treatment With Posaconazole (Noxafil). Cornea Volume 26, Number 8, September 2007.

[93] Pina-Vaz C, Rodrigues AG. Evaluation of antifungal susceptibility using flow cytometry. Methods Mol Biol. 2010;638:281-9.

[94] Duan R, et al. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. J Infect Dis. 2008 Sep 1;198(5):659-63.